

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК: 616.12-005.4; 616.127-005.8-004-08

МУМИНДЖОНОВ СУХАЙЛИ АХМАДЖОНОВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ФАКТОРОВ
КОРОНАРНОГО АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.04 – Внутренние болезни

Душанбе-2020

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней №1 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

Научный руководитель: **Одинаев Шухрат Фарходович**
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

Официальные оппоненты: **Нозиров Джамшед Ходжиевич**
доктор медицинских наук, доцент директор ООО Лечебно-диагностического центра «Парастор-2014» г. Вахдат МЗ и СЗН Республики Таджикистан

Раджабзода Музафар Эмом
доктор медицинских наук, директор Республиканского клинического центра кардиологии МЗ и СЗН Республики Таджикистан

Опонирующая организация: НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 6D.КOA-038 при ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Адрес: 734003, г. Душанбе, проспект Рудаки, 139, tajmedun.@tj, +992918724088

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

**Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент**

Джамолова Р.Дж.

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации.

Одним из главных причин инвалидности и смертности больных во всем мире является ишемическая болезнь сердца, в том числе и в Таджикистане. По данным ВОЗ, ежегодно от ССЗ в мире умирают =17 млн. человек. К сожалению, Таджикистан вносит значительный вклад в эти драматические показатели. Так, по данным официальной статистики РТ смертность от ССЗ ежегодно составляет около 64 тыс. (данные 2013 г.) [С.А. Муминджонов, 2016; Е. В. Ощепкова, 2013].

Среди сердечно-сосудистых заболеваний ишемическая болезнь сердца занимает ведущее место (51%) [Ю.Н. Беленков, 2008; Ю.Н. Беленков, 1997]. Примерно около 62% сердечно-сосудистых смертей приходится на инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность. В настоящее время для лечения ишемической болезни сердца используют широкий спектр лекарственных препаратов и хирургических методов. [Е.Б. Александрова, 2014; Й.В. Вашкелите и др., 2006; Е.А. Темникова, 2012].

Несмотря на широкий спектр использования медикаментозных препаратов больными с острым инфарктом миокарда, в зоне инфаркта миокарда клетки либо окончательно погибают, либо находятся в состоянии гибернации. Недавние исследования в области регенерации миокарда показали, что не все кардиомиоциты подвергаются восстановлению, процесс которого зависит от множества причин: степени поражения атеросклерозом коронарного русла, функционального состояния миокарда и других факторов [В.К. Гринь, 2009; Ю.Г. Коркин, 2008; Е. В. Ощепкова, 2013; Т.В. Трешкур и др., 2011; В.Г. Цыпленкова, 2009].

Прогресс в развитие биотехнологии, молекулярной и клеточной биологии позволило использовать клеточный материал в качестве средства для лечения таких заболеваний как: сахарный диабет, различных форм печёночной недостаточности, болезнь Паркинсона, миодистофиии Дюшена. Несмотря на это возможности клеточных технологий в лечении сердечно-сосудистых заболеваний остаются малоизученными и нереализованными [И.В. Волковская, 2006; В.К. Гринь, 2009; И.З. Борукаев и др., 2012; И. В. Пыко и др., 2007].

Давно всем известно, что кардиомиоциты не обладают способностью к регенерации а регенерация миокарда происходит в основном за счет фибробластов [Л.А. Бокерия, 2010; И.В. Волковская, 2006; Л.Н. Маслов, 2006; Л.М. Непомнящих и др., 2010; К.А. Рубина, 2007].

Отсутствие обнаружения деления клеток миокарда вызывает сомнение, что они играют важную роль в восстановление миокарда. При хронической сердечной недостаточности и после острого инфаркта миокарда восстановление сердечной мышцы происходит больше за счёт гипертрофии, чем за счет деления кардиомиоцитов [Л.М. Непомнящих и др., 2010]. После инфаркта миокарда, при котором мёртвая ткань замещается соединительной тканью, возникают необратимые нарушения функции сердца, что в конечном итоге приведет к сердечной недостаточности [Ю.Н. Беленков и др., 2003; И.В. Волковская, 2006].

Все это стало основанием для усовершенствования существующих и новых методов, а так же подходов для коррекции функциональной недостаточности сердца. На сегодняшний день разработаны новые методы неоваскуляризации, стимулирующие ангиогенез и васкуляризацию, улучшающие кровообращение тканей сердца в зонах ишемии, которое в свою очередь приводят к увеличению сократительной способности миокарда [И.В.

Волковская, 2006; И.З. Борукаев и др., 2012; И.В. Сергиенко, 2009; Ю.Н. Беленков и др., 2003; А.Л. Комаров и др., 2009].

Клеточная терапия донорскими стволовыми клетками является новой лечебной стратегией, которая дает возможность лечения сердечной недостаточности [Г. Т. Сухих и др., 2007; М.А. Конопляников, 2012; Л.А. Бокерия, 2008].

Кроме того, внедрение новых технологий молекулярной биологии делает клетку не только объектом для воздействия, но и средством для применения в лечении различных заболеваний [Е.З. Голухова, 2007; А.М. Дыгай, 2009; С.М. Космачёва, 2008; Н.Н. Никольский, 2007; Е. В. Ощепкова, 2013; А.Ю. Петренко, 2011].

Впервые способность аутологичных стволовых клеток костного мозга об участии в процессах репарации при повреждении тканей сердца была продемонстрирована Orlic D. et al., (2002) [А.В. Фомичев, 2009; D. Orlic, 2001].

На сегодняшний день одним из обнадеживающих направлений для лечения ишемической болезни сердца является использование стволовых клеток костного мозга [V. F. M. Segers, 2008; Л.М. Непомнящих и др., 2010; М.А. Конопляников, 2012].

Известно, что костный мозг содержит мультипотентные стволовые клетки, обладающие высокой способностью к дифференцировке в различные виды клеток [A. Ehninger, 2011]. Кроме мезенхимальных стволовых клеток, в костном мозге также имеются мезодермальные клетки предшественники, гемопоэтические клетки предшественники и клетки предшественники эндотелиоцитов [A. Ehninger, 2011; S. Méndez-Ferrer et al., 2010; Ю.Г. Коркин, 2008].

Стволовые клетки костного мозга могут превращаться в несколько типов клеток сердца [Ю.Г. Коркин, 2008; Н.Н. Никольский, 2007], в том числе в кардиомиоциты и эндотелиальные клетки которые дают старт неоангиогенезу [Ю.Г. Коркин, 2008; Ю.Н. Беленков и др., 2003; Е.З. Голухова, 2007]. Поэтому неудивительно, что стволовые клетки костного мозга могут участвовать не только в регенерации инфарктной зоны миокарда, но и способствуют миоангиогенезу с последующим улучшением функции сердца [М.А. Штатолкина, 2010; J. Yang et al., 2007; J. Tang et al., 2009; V. F. M. Segers, 2008].

В настоящее время интенсивно изучается возможность трансплантации стволовых клеток с целью терапии. Не имея точной теории механизма ремоделирующего эффекта трансплантированных стволовых клеток, предполагается, что клеточная терапия может решить следующие проблемы: 1- предупреждение развития постинфарктной аневризмы; 2 - замедление процессов ремоделирования ЛЖ; 3 - ограничение очага некроза; 4 - улучшение диастолических свойств миокарда; 5 - улучшение сократительной функции сердца; 6 - улучшение перфузии миокарда [Г.С. Галяутдинов, 2012].

На сегодняшний день, представления о патогенезе ишемической болезни сердца и патогенезе ишемии, недооценка некоторых пусковых патогенетических механизмов или их особенностей, устоявшиеся подходы к лечению ишемии миокарда, значительно ограничивают возможности новых подходов и процесса лечения заболеваний [Л.А. Бокерия, 2010; А.Ю. Коняхин, 2007].

Тем временем, морфологические изменения нарушения функции миокарда, организация его микроциркуляторного русла, нарушение проницаемости гематотканевого барьера при ишемии во многом определяется сбалансированным состоянием кининов и состоянием процессов липопероксидации [А.А. Омаров, 2004].

Независимо от причин, при каждой ишемической атаке образуются очаги микроповреждений и микронекрозов с развитием воспалительной реакции в ишемических участках миокарда. Эта реакция выражается по разному и может сопровождаться изменениями местного аутоиммунного состояния, а отек тканей который свойствен в процессе воспаления, усугубляет микроциркуляторные нарушения и обменные процессы в зоне ишемии [А.Ю Коняхин, 2007].

В таком процессе нарушения нейро-эндокринно-гуморальных механизмов главная роль отводится калликреин-кининовой системе крови, так как многие из перечисленных патологических биохимических процессов активируются кининами. По последним данным именно полипептидам калликреин-кининовой системы (ККС) (кинины, кининоген, брадикинин, кининаза) отводится роль при развитии болевого фактора, микроциркуляторных механизмах, они участвуют в пусковом механизме свёртывания и фибринолиза крови, регулируют сосудистый тонус, участвуют в клеточной пролиферации, процессах воспаления и аллергических реакций [А.А. Бова, 2002; М.Э. Раджабов, 2009].

Таким образом, несмотря на успехи в области регенеративной терапии и коррекции факторов коронарного ангиогенеза при ишемической болезни сердца, остается много спорных вопросов. Ряд исследователей рассматривают данную методику как альтернатива для лечения ишемической болезни сердца [И.В. Волковская, 2006].

Степень изученности научной задачи

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти во всем мире, и современные методы терапии лишь замедляют прогрессирование заболевания [А.А. Бова, 2002]. На сегодняшний день существует несколько подходов к лечению ИБС. Это традиционное (медикаментозное), хирургическое лечение и клеточная терапия. Согласно современным представлениям основными группами лекарств при терапевтическом лечении ИБС с целью блокировки гибели кардиомиоцитов, являются иАПФ и β-адреноблокаторы (БАБ) [38, 74]. Эти группы медикаментов блокируют хроническую стимуляцию клеток путем двух активных нейрогормональных систем - симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) [Ф.Т. Агеев, 1997; Ю.Н. Беленков, 1997; Ю.Н. Беленков, 2000; В.Ю. Мареев, 2002; Л.И. Ольбицкая, 2002].

В последнее десятилетие исследования сосредоточились на регенерацию сердца с помощью трансплантации стволовых клеток [Т. Dill et al., 2009] или продукты, полученные из стволовых клеток, различных источников [К. R. Vrijnsen et al., 2010] или использование биоматериалов [М. Bastings et al., 2014], которые могут быть применены с помощью стволовых клеток для одновременной стабилизации местной матрицы миокарда [N. Landa et al., 2008; J. Leor et al., 2009]. Стволовые клетки стали перспективными для регенеративной медицины не только из за их способности к дифференциации кардиомиоцитов и клеток линий сосудистого образования, но также из за их способности к активации различных факторов роста паракринным механизмом [F.J. van Slochteren et al., 2012; J.M. Duran et al., 2013; R. Mingliang, 2011; D. P. Sieveking, 2009].

Одним из ведущих значений в развитии ишемии миокарда имеет калликреин-кининовая система. Кинины способны в очень малых дозах оказывать избирательное действие на кровоснабжение миокарда, при этом расширяя коронарные сосуды увеличивают коронарное кровообращение [W. Feldberg, 1964; W. J. Lang, 1968].

Несмотря на множество научных работ по данной теме неразрешёнными остались многие вопросы. В частности лечение ИБС в комплексной терапии с применением стволовых клеток и коррекции компонентов ККС.

Теоретические и методологические основы исследования

Терапия ИБС в Республике Таджикистан совершенствуется с учетом показателей заболеваемости, частоты встречаемости, которая основана на Национальных программах по ведению данной категории больных.

Общая характеристика работы

Цель исследования: повысить эффективность традиционной медикаментозной терапии ишемической болезни сердца путем стимуляции регенеративных процессов ангиогенеза и оптимизации метаболизма в ишемизированном миокарде.

Объект исследования

В данной работе использованы результаты обследования и лечения 116 пациентов с ишемической болезнью сердца, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия 2-4 функциональный класс, (89 мужчин и 27 женщин, средний возраст $58,6 \pm 15,5$ лет).

Предмет исследования

Предметом исследования было изучение нарушения компонентов ККС и его влияния на течение и исход у больных с ИБС, а также влияние клеточной терапии на результат лечения больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом.

Задачи исследования

1. Оценить безопасность и степень влияния клеточных технологий (MNBMSC CD 133⁺) на эффективность непрямой реваскуляризации ишемизированного миокарда по данным сцинтиграфии
2. Оценить состояние и роль каллекреин-кининовой системы крови в патогенетических особенностях течения ишемической болезни сердца и возможности её коррекции.
3. Оценить состояние свертывающей системы и фибринолитической систем крови в патогенетических особенностях течения ишемической болезни сердца.
4. Оценить степень эффективности и возможность использования комплексной терапии, включающих коррекцию кининов ингибитором калликреина (контрикал), кардиопротектор (вазонат) и антиоксиданты как факторов, улучшающих ангиогенез и сократительную способность ишемизированного миокарда.

Методы исследования

Все исследования проведены на базе лаборатории ЦНИЛ, а также кардиологических отделений Республиканского Центра сердечно-сосудистой хирургии. В работе применялись общий анализ крови, биохимический анализ крови, оценивался коагуляционный статус (протромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, степень агрегации тромбоцитов, вязкость плазмы), компоненты кинин-калликреиновой системы крови. Выделение CD133 + клеток-предшественников и инструментальные методы исследования (ЭКГ, ангиография, УЗИ сердца, сцинтиграфия сердца, проба с физической нагрузкой на тредмиле).

Область исследования Диссертационная работа посвящена научным проблемам кардиологии и соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: подпункт 3.4 Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; подпункт 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека. Исследования отражают один из основных разделов внутренней медицины- кардиологию. Содержание

диссертации полностью отражает исследования по сердечно-сосудистой патологии, в частности лечению ИБС. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований.

Этапы исследования

Написание диссертации проводилось поэтапно. Первым этапом нами была изучена литература по данной проблематике. Затем была сформирована тема и цель диссертации с последующим выполнением нашей работы.

Основная информационная и исследовательская база

В работе была изучена информация (диссертации Олимов Н.Х., Фомичев А. В., Раджабов М.Э., Сергиенко И.В., Штатолкина М.А.) научные статьи журналов, конференций, симпозиумов о данной патологии. Исследования проводились на базе кафедры внутренних болезней №1 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

Достоверность результатов диссертации

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов терапии больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом.

Научная новизна

Диссертационная работа является одной из первых в Республике Таджикистан. Она посвящена вопросам патогенетической терапии ИБС. В работе проведен анализ и интерпретация результатов лечения стволовыми клетками CD 133+. Изучены также основные патогенетические и патохимические факторы, влияющие непосредственно на ангиогенез. В частности впервые получены данные о функциональной активности калликреин-кининовой системы крови и её гемореологии у больных с коронарной болезнью сердца, которые в сопоставлении с результатами сцинтиграфии могут быть расценены в качестве контроля эффективности лечения и прогнозной оценки. Оценена эффективность комплексной терапии, непосредственно влияющей на патогенетические звенья ангиогенеза и регенерации кардиомиоцитов, включающей ингибиторы калликреина, кардиопротекторов и антиоксидантов в лечении больных инфарктом миокарда.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов и лечебном процессе медицинских учреждений.

Практическая значимость

Клеточная терапия является перспективным и многообещающим методом лечения больных с тяжелыми формами сердечной недостаточности. Описанные в литературе опыты экспериментального и клинического применения клеточных технологий позволяют надеяться на то, что скоро они могут занять достойное место в лечении данной категории пациентов наряду с другими методами лечения, а так же в сочетании с ними [И.В. Волковская, 2006].

Работа является одной из первых в нашей стране исследованием, в котором изучены вопросы безопасности и перспективности использования клеточных технологий (аутологичных клеток-предшественников CD 133+) в комплексном лечении больных с ишемической болезнью сердца. Изучение показателей систем быстрого реагирования

(процессы изменения реологических свойств крови и изменения баланса кининов) позволит оценить патогенетические особенности различной степени ишемии миокарда. Своевременная коррекция показателей систем быстрого реагирования позволит оптимально улучшить процессы регенерации и метаболизма в миокарде. Одновременно проведен необходимый объем клинико-инструментальных исследований у 2-х групп больных с ИБС с применением кардиопротекторов и энзимов.

Основные положения выносимые на защиту

1. Клеточная терапия является безопасным методом лечения ИБС и может быть использована у пациентов наряду или с противопоказаниями к стентированию и аорто-коронарному шунтированию.
2. Исследование компонентов ККС, свертывающей и фибринолитической систем крови, может быть использовано как предиктор при диагностике инфаркта миокарда на ранних стадиях и его осложнений, а также в процессе лечения.
3. Снижение активности свертывающей системы крови могут быть факторами предопределяющими развитие ИБС и его осложнений.
4. Фактором, затрудняющим ангиогенез, несомненно является дисбаланс ККС-калликреина (КК), прекалликреина (ПКК), снижением ингибиторных ёмкостей КК и в последствии появляется высокий риск тромбообразования.
5. Изучение состояния ККС и свёртывающей системы крови может использоваться в качестве оценки эффективности лечения, контроля динамики состояния пациента, а также прогноза состояния функции сердца.
6. Дополнительное назначение препаратов-ингибиторов калликреина после инфаркта миокарда в короткие сроки нормализует показатели кининовой системы крови, гемореологии, улучшая клиническое течение ишемической болезни сердца и возможность развития повторного инфаркта миокарда и/или его осложнений.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел сбор, обработку и анализ доступной литературы, статистическую обработку клинического материала. Он самостоятельно выполнял обследование и курацию больных, участвовал в проведении клеточной терапии и лично сам выделял и подготавливал суспензию со стволовыми клетками.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы научных групп и Лаборатории стволовых клеток ТГМУ имени Абуали ибни Сино (г. Душанбе), Республиканского кардиологического центра (г. Душанбе), используются в учебном процессе кафедр внутренних болезней ТГМУ имени Абуали ибни Сино. (Г. Душанбе).

Апробация работы и информация о результатах их применения

Основные положения работы доложены и обсуждены на 16 всемирном конгрессе по болезням сердца (Ванкувер, Канада, 2011), опубликованы в научных трудах III съезда физиологов СНГ (Ялта, Украина, 2011), на 17 всемирном конгрессе по болезням сердца (Торонто, Канада, 2012), на катарской международной конференции по науке и политике стволовых клеток (Катар, 2012), а также на 18 всемирном конгрессе по болезням сердца (Ванкувер, Канада, 2013), и на научно-практической конференции молодых ученых ТГМУ имени Абуали ибни Сино (Душанбе, 2015), годичной научно-практической конференции с международным участием ТГМУ имени Абуали ибни Сино (Душанбе, 2015), научно-практической конференции молодых ученых ТГМУ имени Абуали ибни Сино (Душанбе,

2016), 64-й научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием, посвященном 25-летию Государственной независимости республики Таджикистан (Душанбе, 2016), научно-практической конференции молодых ученых ТГМУ имени Абуали ибни Сино (Душанбе, 2017), а также на международном симпозиуме «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная инженерия» (СПб. 2017) и на расширенном заседании экспертной проблемной комиссии ТГМУ имени Абуали ибни Сино (03.01.2020 г).

Публикации результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 24 научных работ и 2 учебно-методические разработки для студентов. 4 работы опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 134 страницах компьютерного текста (*шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5*), состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы и трёх глав результатов исследования, обсуждения результатов, заключения и списка литературы, включающего 268 источника (из них 83 на русском и 185 зарубежных). Работа иллюстрирована 18 рисунками и 17 таблицами.

Содержание работы

Материал и методы исследования. Материалом диссертационных исследований послужило стационарное обследование и лечение 116 больных с ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения II-III ф. кл) Все больные были распределены на две группы: 1-я группа (15 чел) - которым проводилась трансплантация аутологичных стволовых клеток-предшественников (CD 133+); 2-я группа – 101 (чел), которым была проведена коррекция ККС и гемореологии. Среди пациентов данной группы преобладали лица мужского пола – 14 (93,4%) пациентов, и только 1 (6,6%) пациентка 53-х лет. Возрастной диапазон среди больных первой группы варьировал от 40 до 75 лет, при среднем показателе – $57,1 \pm 14,5$ лет. Вторую группу составил 101 пациент. В этой группе преобладали мужчины - 75 человек (75%), женщин в данной группе было 26 (25%) человек. Возрастной диапазон среди больных первой группы варьировал от 41 до 76 лет, при среднем показателе – $60,2 \pm 15,5$ лет (таблица 1). В качестве контроля ко второй группе выбрали 20 практически здоровых людей.

Диагноз ИБС, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения 2-4 функциональных классов был определен при изучении клинических проявлений патологии, анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных исследований. Всем больным первой группы до процедуры клеточной терапии выполняли клиническое обследование, которое включало сбор анамнеза, физикальное обследование, стандартные лабораторные методы, коронарографию, электрокардиографию, пробу с физической нагрузкой, трансторакальную эхокардиографию и сцинтиграфию миокарда. Пациентам второй группы проводили те же исследования, включая исследование показателей ККС крови, кроме сцинтиграфии миокарда и ангиографии сосудов сердца.

Таблица 1.- Клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	ИБС (N=15)		ИБС (N=101)	
	абс.	абс. %	абс.	%
Средний возраст (годы)	57,1±14.5		60,2±15.5	
Средняя длительность анамнеза (лет)	4.8±0,6		4.3±0.6	
Мужчины	14	93.4	75	75
Женщины	1	6.6	26	25
Фибрилляция ЛЖ	1	6.6	0	0
НК I-ст.	2	13.3	25	25
II-ст.	7	46.6	50	50
Количества ИМ в анамнезе	15	100	101	100
Постинфарктный кардиосклероз	15	100	101	100
Стенокардия напряжения:	--	-	-	-
I ФК	5	33.33	40	39,6
II ФК	9	60.0	61	60,3
III ФК	1	6,66	-	-
IV ФК				

Сроки перенесенного инфаркта миокарда у пациентов составляли от 6 месяцев до 8 лет, при этом на электрокардиограммах определялись рубцовые изменения. У одного больного 1-й группы с ишемической болезнью сердца была диагностирована постинфарктная аневризма левого желудочка. У 9 пациентов наблюдалась стенокардия III функционального класса (согласно классификации канадской ассоциации кардиологов - СС8). Во 2-й группе у 75 пациентов наблюдалось НК I-II степени (по NYHA). В 1-й группе только у 9-и пациентов.

В первой группе по данным Эхо-КГ средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка составила $50 \pm 9\%$ мл (в диапазоне от 45 до 62% мл) в группе больных ИБС. Среди больных 1-й группы средний показатель конечного систолического объема (КСО) левого желудочка равнялся 114 ± 22 мл (в диапазоне от 55 до 436 мл), а средний показатель конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка составил 75 ± 13 мл (в диапазоне от 61 до 115 мл). Среди пациентов второй группы фракция выброса в среднем составила $50 \pm 2,2\%$. У 1-й группы атеросклероз коронарных сосудов был установлен в результате проведения коронарографии. Поражение только одного сосуда было обнаружено у 1 пациента с ИБС, поражение двух сосудов было установлено у 2 больных, поражение более 2-х сосудов выявлено у 13 больных. (рисунок 1).

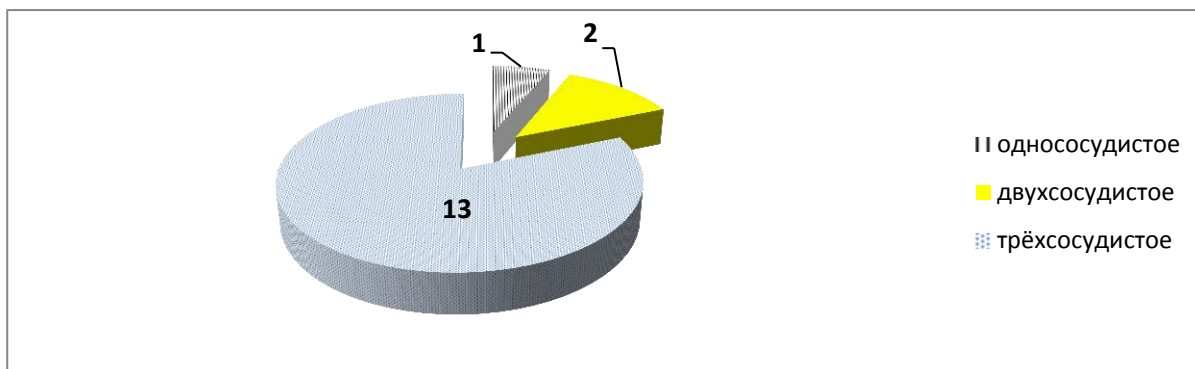


Рисунок 1. -Распределение пациентов по количеству поражённых артерий

Критериями **включения** были:

- Наличие ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Стенокардия напряжения II-IV функционального класса (согласно классификации CCS);
- Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса согласно классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологического общества (NYHA);
- Наличие ишемических участков миокарда с признаками жизнеспособности, определяемые при ЭХО-кардиографическом исследовании, перфузии миокарда;
- Невыполнимость реваскуляризации инфарктной зоны;
- Добровольное согласие больного (с письменным оформлением).

Критериями **исключения** больного из исследования *являлись*:

1. Острый инфаркт миокарда;
2. Наличие ХПН (с уровнем креатинина в плазме крови свыше 2,5 мг/дл);
3. Наличие печеночной недостаточности (при двукратном и более превышении верхнего уровня нормальных величин показателей АЛТ и АСТ);
4. Наличие новообразований в анамнезе в течение последних 5 лет.

Сопутствующие заболевания имелись у 79 пациентов. Гипертоническая болезнь имела у 43 (37%) наблюдаемых, сахарный диабет у 15 (12,9%) пациентов, холецистопанкреатит у 6 (5,7%) пациентов, атеросклероз аорты и сосудов головного мозга у 15 (12,9%).

Все больные 1-й группы перед получением клеточной терапии прошли сцинтиграфию в покое и нагрузке. Для этого применили РФП – Tc99m МИБИ. Стволовые клетки в количестве $0,8-1,2 \times 10^6$ в 5 мл физиологического раствора. Суспензия со стволовыми клетками вводилась в правую коронарную артерию (ПКА) и левую коронарную артерию (ЛКА) (таблица 2) в зависимости от поражения сосудов и миокарда на основании данных коронарографии и сцинтиграфии.

Таблица 2.- Пути введения и количество стволовых клеток

№ пациента	Год рождения	Диагноз	Путь введения	Кол. клеток $\times 10^4$
1	1961	И.М.	ЛКА	60
2	1944	И.М.	ЛКА	52
3	1951	И.М.	ЛКА	116
4	1950	И.М.	ЛКА	72
5	1947	И.М.	ЛКА	80
6	1948	И.М.	ЛКА	116
7	1953	И.М.	ПКА	76
8	1966	И.М.	ЛКА	68

Пациенты 2-й группы исследовались на состояние показателей ККС, т.е. калликреина (КК), прекалликреина (ПКК) и ингибиторных ёмкостей КК-А-1 антитрипсина и А-1 макроглобулина, а также показателей свертывающей системы и фибринолитической активности крови (таблица 3). При комплексной терапии наблюдаемых больных наряду с традиционными лекарственными средствами (блокаторы β -адренергических рецепторов, противоаритмические препараты, нитроглицерин, гепарин и т.д.), применялись такие препараты, как: Вазонат (с целью кардиопротекции), Контрикал (для коррекции нарушений со стороны калликреин-кининовой системы) и Карнилев (с целью нормализации белкового и жирового обмена). Контрикал (фирмы Гедеон Рихтер) применялся внутривенно медленно по 2,0 мл на протяжении 10-12 дней. Вазонат применяли по 5 мл в/в в течение 3 недель. Препарат Карнилев (Левокарнитин) назначали по 200 мг/кг/сут в 4 приема в течение 10 дней.

Таблица 3.- Объем выполненных исследований

Вид исследования	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=101)	Контрольная группа (n=20)	Значение P
Исследование ККС крови у больных ИБС	-	101	20	$P \geq 0,05$
Исследование свертывающей системы крови у больных ИБС	-	101	20	$P \geq 0,05$
Исследование фибринолитической активности крови больных ИБС	-	101	20	$P \geq 0,05$
ЭхоКГ	11	101	-	$P \geq 0,05$
Сцинтиграфия	11	-	-	
ВЭМ	11	101	-	$P \geq 0,05$

ЭКГ проба с дозированной физической нагрузкой (тредмил тест) проводилась с помощью стресс-системы «Burdic Quest» (США) с программой проведения нагрузочных стресс-тестов по протоколу Bruce.

Трансторакальная эхокардиография проводилась с помощью специального оборудования фирмы Toshiba Justvision-200 (производство Япония) и датчика S4.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) левого желудочка с использованием меченого ^{99m}Tc -МИБИ (метоксиизобутилизонитрил) проведена на базе НИИ гастроэнтерологии 15 пациентам. Введение ^{99m}Tc -МИБИ применялось при максимальном повышении физической нагрузки, активностью 8-10 мКи, а также в состоянии покоя (20-25 мКи). Препарат вводился в/в, болюсно. После проведения теста через каждые 3-4 часа проводились повторные исследования. Начальное исследование выполнялось спустя 40 мин. после введения ^{99m}Tc -МИБИ. Цифровой анализ сцинтиграфических снимков, реконструкцию срезов левого желудочка осуществляли с помощью стандартной томографической программы Auto SPECT-plus.

Исследование количественных показателей калликреина (КК) и прекаликреина (ПКК) в плазме проводилось хроматографическим способом по Пасхиной Т.С в модификации Доценко В.Л. Данный метод позволяет оценить эстеразную активность калликреина путем изучения реакции гидролиза субстрата $\text{N}\alpha$ -бензоил-L-аргинин этилового эфира (БАЭЭ) при сепарации данного фермента и его проформы от остальных протеиназ (таблица 3).

Статистическая обработка цифрового материала осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica (v.6.0), SPSS (v.11.5). При описании количественных показателей, имеющих непрерывный спектр значений, приводились среднее значение (M) и стандартной ошибке ($\pm m$). Множественное сравнение независимых отборок проведены методом Anovo (по H-критериям Круснеля-Уолса); парные сравнения независимых выборок проводили по U критериям Матни-Уитни, а парные сравнения зависимых выборок проводили по критериям Вилкинсона.

Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований

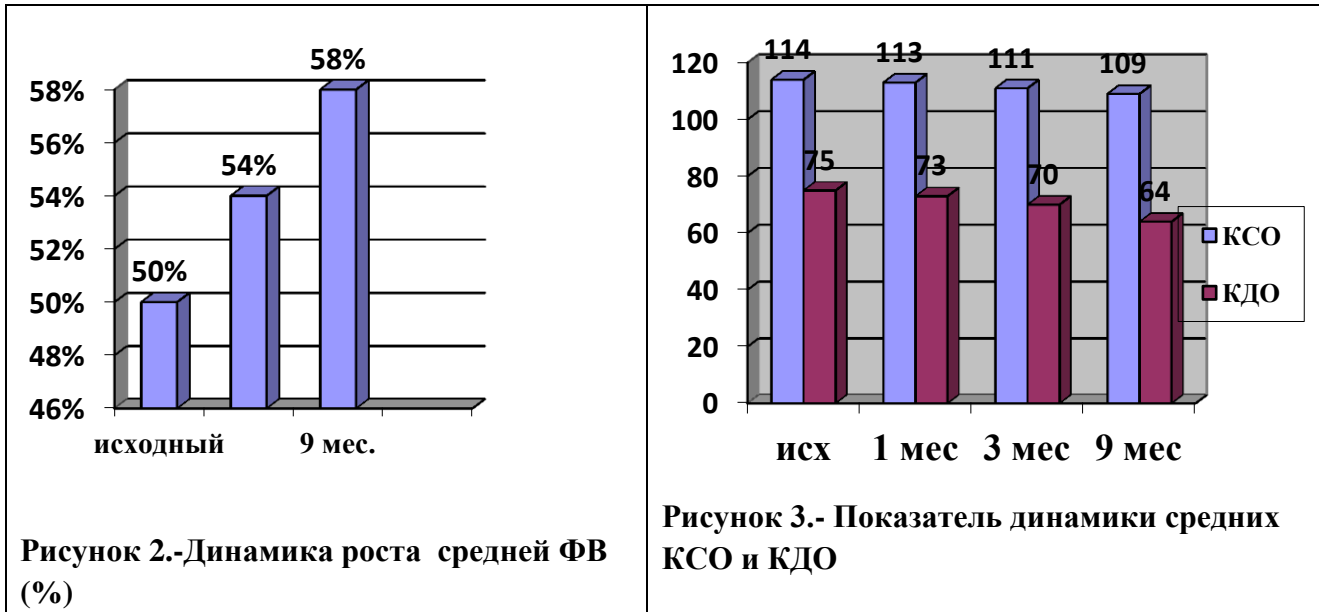
Все 15 пациентов, которые прошли клеточную терапию, находились под динамическим наблюдением, т.е. в течение 9 месяцев после клеточной терапии проходили повторные обследования. Все пациенты в течении 2 месяцев получали эстрадиол 0,75 мг/день, а также получали антисклеротическую, антиагрегантную терапию и вазодилататоры. Через 1 и 3 месяца после вмешательства были обследованы 11 больных, и спустя 9 месяцев 8 больных.

Из 15 пациентов исходно после клеточной терапии, в отдаленном периоде больные чувствуют себя лучше, так у них увеличилась физическая активность, реже стали применять нитроглицерин, улучшился сон, прилив жизни и хорошее настроение. У некоторых пациентов (46%) отмечается переход в более благоприятный ФК стенокардии (таблица 4).

Таблица 4.- Динамические показатели функциональных классов (ФК)

ФК	Исходный (n=15)	После лечения (n=15)
I ФК	0 (0%)	2 (13.3%)
II ФК	5 (33,33%)	7 (46,6%)
III ФК	9 (60%)	6 (40,1%)
IV ФК	1 (6,66%)	0 (0%)
Всего	15	100 %

У всех больных отмечался достоверный рост объема фракции выброса в отдаленный период. Так, средняя ФВ исходно составила $50 \pm 9\%$, после лечения $58 \pm 9\%$ (рисунок 2). Порог мощности при проведении тредмил теста по протоколу Bruce вырос до 250 Вт, в то время как исходный показатель в среднем составил 67 Вт. По сравнению до и после терапии объемные показатели левого желудочка, КСО и КДО существенно изменились. Так, конечный систолический объем после отдаленной терапии составил 109 ± 25 , в то время как исходный показатель составлял 114 ± 25 и разница составила 4 %. Конечный диастолический объем после отдаленной терапии (9мес) составил 64 ± 18 , в то время как исходный показатель составлял 75 ± 19 и разница составила около 17 % (рисунок 3).



Анализ перфузии миокарда с помощью скintiграфии используя РФП, МИБИ, меченный Tc^{99m} был проведен в каждом отдельном случае до и после лечения в отдаленный период (9мес). Исследование провели в трех, передне-перегородочной, нижне-перегородочной и верхушечной сегментах.

11 больных, получавшие клеточную терапию, прошли повторную скintiграфию для оценки перфузии миокарда через 1 и 6 месяцев. Пример данных скintiграфии показан на рисунке 4.

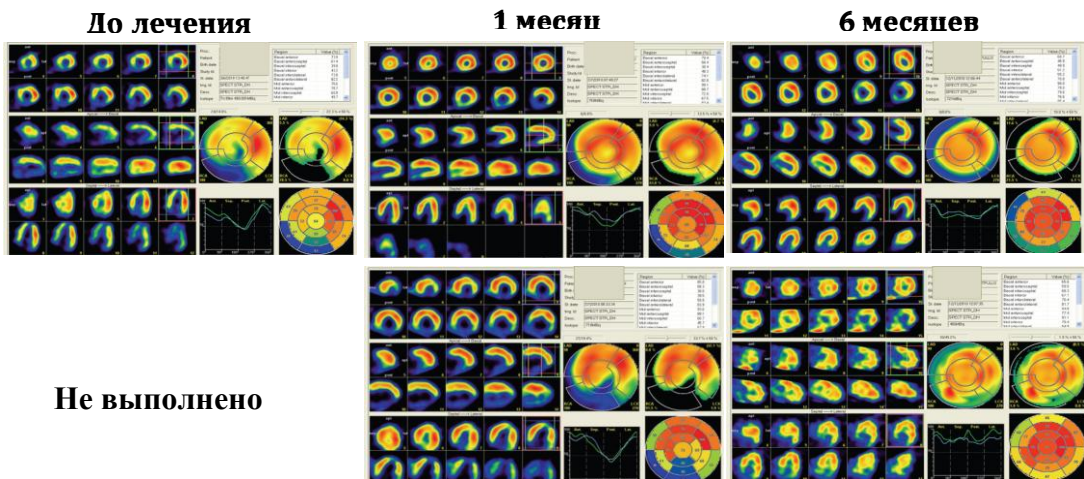


Рисунок 4.-Пример данных перфузии миокарда через 1 и 6 месяцев

Через 9 месяцев после клеточной терапии 8 больных, получавшие клеточную терапию, прошли повторную сцинтиграфию с целью оценки динамики перфузии миокарда (таблица 5).

Таблица 5.- Показатель перфузии миокарда до и после лечения

Передне-перегородочная область			
№ (пациент)	до лечения % (нагрузочная проба) (n=15)	после лечения % (нагрузочная проба) (n=15)	Оценка разницы перфузии миокарда %
1	81	69	-12
2	73	82	9
3	57	66	9
4	60	56	-4
5	73	72	-1
6	63	84	21
7	43	57	14
8	47	53	6
Нижне-перегородочная область			
1	63	66	3
2	50	62	12
3	58	66	8
4	35	38	3
5	66	51	-15
6	57	75	18
7	43	68	25
8	50	54	4
Верхушка сердца			
1	67	59	-8
2	56	57	1
3	41	49	8
4	45	41	-4
5	48	66	18
6	59	74	15
7	44	68	24
8	59	64	5
M±m	55,75±2,35	62,38±2,34	P=0,009

Исследования показывают, что в передне-перегородочной области сердца из 8 больных, которые прошли повторное обследование на перфузию миокарда, у 5 пациентов наблюдается значительный рост перфузии миокарда и у 3 остальных идет ухудшение перфузии. В нижнеперегородочной области улучшение перфузии миокарда наблюдается у 7 пациентов и у 1 пациента наблюдается ухудшение перфузии миокарда. В верхушечной области у 6 пациентов и только у 2 пациентов идет ухудшение перфузии миокарда (рисунок 5).

Средний показатель перфузии миокарда у обследуемых по отдельным областям сердца до лечения составлял 62,12%, 52,75% и 52,37% в переднее-перегородочной, нижнее-перегородочной и верхушечной областях соответственно. В отдаленный период после клеточной терапии (9 мес) средняя перфузия миокарда составил 67,37%, 60% и 59,75% в переднее-перегородочной, нижнее-перегородочной и верхушечной областях соответственно.

Средний показатель перфузии всех трех сегментов миокарда составил 55,75± 2,35 и 62,38±2,34 до и после клеточной терапии соответственно. Средний прирост перфузии миокарда у обследуемых составил 10,62%.

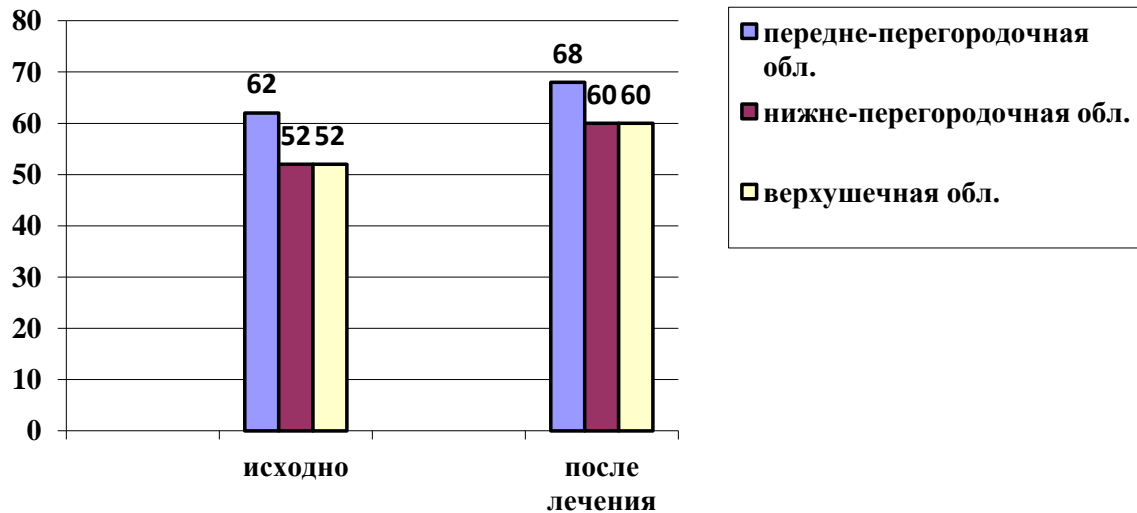


Рисунок 5.- Показатель средней перфузии миокарда до и после лечения

Наиболее опасным патогенетическим моментом пациентов с ИБС является безмерная активность ККС и первой задачей практического врача является снижение уровня КК. Имеются много природных ингибиторов КК, однако наиболее распространенным из них оказались Трасилол (Венгрия), а также контрикал (ГДР).

Учитывая вышеизложенное нами проведено стационарное лечение 101 больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом. У 75 наблюдается НК I-II степени (по NYHA). В этой группе преобладали мужчины- 75 человек (75%) и 26 женщин (25%). Возраст пациентов колебался от 41 до 76 лет и составил в среднем $60,2 \pm 15,5$ лет. В качестве контроля ко второй группе выбрали 20 практически здоровых людей.

Больные жаловались на ограниченную физическую активность, плохой сон, одышку, боли в области сердца при физической нагрузке постоянное плохое настроение.

В комплекс лечения исследуемых пациентов кроме традиционных лекарственных препаратов (нитраты, В-адреноблокаторы, противоаритмические, гепарин, и т.д.), были добавлены в качестве кардиопротектора Вазонат, с целью коррекции дисбаланса ККС контрикал (Гедеон Рихтер) и в качестве метаболической терапии Карнилев. Инъекции контрикала (Гедеон Рихтер) проводили каждый день медленно в/в по 2,0 мл на протяжении 10 дней. Вазонат применяли по 5 мл в/в на протяжении 3 недель.

После лечения через 20 дней больные отмечали улучшение состояния, у них увеличилась физическая активность, реже стали применять нитроглицерин, улучшился сон, прилив жизни и хорошее настроение. Порог мощности при проведении тредмил теста по протоколу Bruce вырос до 85 Вт, в то время как исходный показатель в среднем составил 65 Вт. Исследование компонентов ККС проводилось в 1 и 20 сутки после лечения.

Анализ компонентов ККС до лечения у больных с постинфарктным кардиосклерозом указывает на состояние активности, который проявляется в компенсаторном повышении уровня КК ($15,25 \pm 0,35$ нмоль/мл) из за повышенного процесса кининогенеза. Из за интенсивности кининогенеза снижается уровень ПКК (до $40,2 \pm 0,43$ нмоль/мл) и А-1 антитрипсина (до $16,25 \pm 0,38$ МЕ) А-2 макроглобулина (до $3,2 \pm 0,27$ МЕ) (таблица 6). Подобный статус ККС обеспечивает правильный баланс кининов в организме. С

физиологической точки зрения все системы организма не способны выдерживать чрезмерную долгую активацию. Следует выделить, то что в дальнейшем на фоне усугубления атеросклероза при ИБС, существует возможность нарушения равновесия кининов, приводящая к истощиванию ККС. Данный факт способствует развитию сердечной патологии, расстройстве микроциркуляции, нарушении свертываемости крови, кроме того приводит к обострению болевого синдрома, ухудшению ишемии приводящее к некрозу. В динамике, концентрация КК у пациентов с ИМ уменьшается на фоне терапии. Так, КК до лечения составил $15,25 \pm 0,35$ и к концу лечения снизился на 2,00 % и составил $14,95 \pm 0,38$ нмоль/мл (таблица 6). До лечения ПКС у больных составил $40,2 \pm 0,2$ нмоль/мл. Через 20 дней после лечения уровень ПКС составил $46,95 \pm 0,6$ нмоль/мл, т.е. увеличился на 16,79%.

Таблица 6.- Характеристика калликреин-кининовой системы у пациентов на фоне терапии

Показатель ККС	Стандартные данные (n=20)	Исследуемая группа (101)	
		до лечения (n=101)	после лечения (n=101)
Калликреин нмоль/л	$13,35 \pm 0,43$	$15,25 \pm 0,35$ P<0,01	$14,95 \pm 0,38$ P<0,05 P ₁ >0,05
Прекалликреин нмоль/л	$45,2 \pm 0,84$	$40,2 \pm 0,43$ P<0,001	$46,95 \pm 0,6$ P>0,05 P ₁ <0,001
А-1 Антитрипсин ИЕ/мл	$22,85 \pm 0,61$	$16,25 \pm 0,38$ P<0,001	$21,8 \pm 0,5$ P>0,05 P ₁ <0,001
А-2 Макроглобулин ИЕ/мл	$5,05 \pm 0,34$	$3,2 \pm 0,27$ P<0,001	$5,15 \pm 0,27$ P ₁ >0,05 P ₁ <0,001

*Примечание: P- значимость в сравнении с контрольными показателями
P₁- значимость в сравнении с до лечения*

Степень ингибиторных ёмкостей КК на фоне терапии достоверно увеличивалась. Так, А-2 макроглобулин -ключевой ингибитор КК перед началом лечения находился на уровне $3,2 \pm 0,27$ ИЕ/мл, а к окончанию лечения вырос на 60,93 % и дошел до уровня нормы, составляя $5,15 \pm 0,27$. Уровень А1-антитрипсина до лечения составил $16,25 \pm 0,38$, а на 20 день терапии уровень А1-антитрипсина вырос на 34,15%, составляя $21,8 \pm 0,5$.

Изучение характеристик ККС крови к 20 суткам в процессе терапии и наблюдения показал, что происходит нормализация компонентов ККС, что характеризуется снижением активности КК и увеличением уровня ПКС и ингибиторных ёмкостей. Это обстоятельство с практической точки зрения благоприятно влияет на уменьшение инфарктной зоны, уменьшению болевого синдрома, а также нормализации реологии крови. В данном аспекте необходимо отметить, динамику нормализации реологических свойств крови (таблица 7).

Таблица 7.- Динамика стабилизации гемореологии у больных с ишемической болезнью сердца на фоне лечения (M±m)

Показатель	Стандартные данные	Исследуемая группа n=101	
		1 сутки	15 суток
Фибриноген, г/л	3,88±0,66	5,7±0,15	4,4±0,15 P<0,001
Фибриноген «В» %	15,3	53,3	35,1
Протромбиновый индекс, %	95,1±1,2	121,5±1,5	109,1±1,1 P<0,001
Вязкость крови, сп	3,55±0,04	5,35±0,04	4,17±0,04 P<0,001
Вязкость плазмы, сп	1,04±0,01	2,15±0,05	1,10±0,03 P<0,001
Фибринолитическая активность %	47,6±2,0	31,8±2,3	42,0±1,1 P<0,001

P- достоверность к началу лечения (1 сутки)

У лиц исследуемой группы концентрация фибриногена снизилась статистически значимо и после стационарного лечения составила 4,4±0,15 г/л, в то время как до лечения равнялся 5,7±0,15 г/л. Наряду с уменьшением функционального фибриногена к окончанию курса терапии фиксировалось существенное понижение фибриногена «в» согласно данным этанолового теста (таблица 7). Число тромбоцитов никак не обнаружило значительных отличий и приравнялось 187,5 тыс. Сопоставительное исследование характеристик системы свертывания крови после терапии указывает на то, что стандартное лечение в комплексе с ингибиторами КК и антиоксидантами значительно снижает вязкость крови. с 5,35±0,04 сп до 4,17±0,04 сп в динамике. Подобная ситуация отмечается и с вязкостью плазмы. Показатели динамики протромбинового индекса указывают, что уровень протромбинового индекса после лечения уменьшается статистически. Изучение характеристик фибринолитической активности крови выявило статистически важную направленность к повышению, тем не менее, не достигли уровня контрольной группы. Данный показатель равнялся 31,8±2,3% до и 42,0±1,1% после терапии соответственно. В ходе терапии пациентов с ИМ на фоне использования ингибиторов КК, антиоксидантов и кардиопротекторов, отмечается уменьшение свертываемости и увеличение деятельности фибринолитических процессов.

Уменьшение сокращения миокарда на протяжении длительного времени при ИМ за счет образования некроза и податливость миокарда является неблагоприятным условием и может привести к осложнениям ИМ. В то же время возникают нарушения объёмных параметров сердца.

Принимая во внимание эти изменения, мы изучили показатели ЭхоКГ параметров с целью наблюдения изменения динамики фракции выброса, как один из показателей функциональной способности сердца, до и после лечения. Также нами было проведено исследование пороговой мощности тредмил теста по протоколу Bruce до и после лечения (таблица 8). Детальный анализ динамики фракции выброса свидетельствует о различной степени дилатации ЛЖ у больных, данные которых достоверно превосходят по сравнению с контрольными данными (таблица 8)..

Таблица 8.- Динамика фракции выброса и пороговой мощности

Показатель	Стандартные данные	Исследуемая группа n=101	
		1 сутки	15 сутки
Пороговая мощность (Вт)	95±0,5	65±2,1	85±0,5 P<0,001
Фракция выброса, %	68,7±3,2	50,6±2,2	55,1±1,6 P<0,01

Примечание: P достоверность по сравнению с исходными данными (1сутки)

Таким образом, результаты определения показателей фракции выброса и пороговой мощности свидетельствуют о том, что при комплексной терапии с антиоксидантами, кардиопротекторами и ингибиторами КК, состояние систолической функции миокарда статистически значимо улучшается. Следовательно, считается необходимым применение такого лечения как дополнительной при терапии стволовыми клетками, для улучшения неоангиогенеза и регенерации миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Использование сцинтиграфии с использованием радиопрепарата МИБИ, меченного Tc99m, является информативным методом оценки регенерации миокарда [1-А, 6-А, 9-А, 10-А, 14-А, 16-А, 22-А].
2. Лечение больного собственными стволовыми клетками костного мозга (CD 133+) для лечения ИБС является новым и безопасным [1-А, 3-А, 5-А, 7-А, 8-А, 10-А, 14-А, 17-А, 19-А, 20-А, 24-А, 25-А, 26-А].
3. Усовершенствование местной и массовой сократимости миокарда, клинических и гемодинамических характеристик уже после применения аутологичных клеток - CD 133+, вероятно, указывает на процессы регенерации в миокарде при состояниях ишемии [1-А, 3-А, 5-А, 8-А, 9-А, 10-А].
4. Однократное использование стволовых клеток костного мозга (CD 133+) у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом оказывает влияние на процесс регенерации миокарда по данным сцинтиграфии с использованием радиопрепарата МИБИ, меченного Tc99m в течение 3,6 и 9 месяцев [5-А, 8-А, 11-А, 16-А, 17-А, 19-А, 24-А].
5. Вариабельность уровня ингибиторов КК указывает о пополнении запасных потенциалов кининов, что проявляется в увеличении α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина, а перемена частей ККС в биохимической регуляции способен оставаться условием-предиктором инфаркта миокарда [2-А, 4-А, 12-А, 13-А, 18-А, 21-А, 23-А].
6. Применение контрикала и вазоната нормализуют баланс компонентов ККС, оказывают кардиопротекторное действие, улучшают гемореологию и микроциркуляцию миокарда, что в свою очередь предохраняет от возможного повторного инфаркта миокарда [2-А, 4-А, 12-А, 15-А, 18-А, 21-А, 23-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Разработанную методику использования стволовых клеток костного мозга (CD133+) рекомендуется для дальнейшего продолжения научно-исследовательских работ по клеточной терапии ИБС.

Для качественно анализа оценки эффективности клеточной терапии ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, рекомендуется использование сцинтиграфии с радиопрепаратом МИБИ, меченный Tc99m, а также для визуальной оценки неоангиогенеза миокарда необходимо проведение коронарографии.

С целью эффективности клеточной терапии ИБС рекомендуется интракоронарный метод доставки стволовых клеток с помощью ангиографии.

Во избежании ухудшения состояния кровообращения миокарда, необходима коррекция ККС и гемореологических свойств крови.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах

[1-А] Muminjonov S.A. Intracoronary Infusion of Autologous CD133+ Cells in Myocardial Infarction and Tracing by Tc99m MIBI Scintigraphy of the Heart Areas Involved in Cell Homing / U.A. Kurbonov [at al.] // Stem cell international.-2013.- V. 2013. – 9 p.

[2-A] Муминджонов С.А. Динамика изменения калликреин-кининовой и свёртывающей систем крови при ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов [и др.] // Вестник Авиценны. – 2016. – №. 1. – С. 72-76.

[3-A] Муминджонов С.А. Возможности клеточной терапии при ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов, М.А. Хидиров, Ш.Ф. Одинаев // Здравоохранение Таджикистана. – 2016. – №. 1. – С. 61-67.

[4-A] Муминджонов С.А. Значение калликреин-кининовой системы крови в патогенезе ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов, Ш.Ф. Одинаев, Х.Т. Файзуллаев // Известия Академии наук Республики Таджикистан. -2016.-№4. – С. 66-72.

Статьи в научных сборниках, материалы конференции

[5-A] Muminjonov S.A. The use of autologous stem cells CD133 + for regenerative treatment of cardiovascular diseases / U.A. Kurbonov [at al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.-P.9-11.

[6-A] Muminjonov S.A. Radionuclide investigations of heart in patients with coronary heart disease and post-infarction cardiosclerosis after cell therapy / G. K. Mirojov [at al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.-P.75-77.

[7-A] Muminjonov S.A. Angiographic aspects of implantation of stem cells in ischemic heart diseases / A.K. Barotov [at al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.-P.81-82.

[8-A] Muminjonov S.A. Treatment myocardial infarction by bone marrow autologous stem cells CD 133+ / S. B. Rahmonov [at al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.-P.131-132.

[9-A] Muminjonov S.A. Dynamics of Myocardial Perfusion in Patients with Coronary Heart Disease and Post-infarction Cardiosclerosis After Stem Cell Therapy / Mirshahi M. [at al.] // QScience Proceedings. – 2012. – №. 2012. – P. 32.

[10-A] Muminjonov S.A. Intracoronary infusion of autologous CD133+ cells in myocardial infarction and tracing by Tc-99m MIBI scintigraphy of the heart areas involved in cell homing / U.A. Kurbonov [at al.] // International Academy of Cardiology 18th World Congress on Heart Disease Annual Scientific Sessions.- 2013.-P.1-4.

[11-A] Муминджонов С.А. Аутотрансплантация стволовых клеток костного мозга (cd 133+) при ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов, М.А. Хидиров, Ш.Ф. Одинаев // Вклад медицинской науки в оздоровление семьи: материалы 63-ей годичной научно-практической конференции с международным участием.-Душанбе, 2015.- С229-231.

[12-A] Муминджонов С.А. Значение кининов в доклинической диагностике инфаркта миокарда / Ш.Ф. Одинаев, С.А. Муминджонов, М.А.Хидиров // Вклад медицинской науки в оздоровление семьи: материалы 63-ей годичной научно-практической коференции с международным участием.-Душанбе, 2015.- С.250-252.

[13-A] Муминджонов С.А. Роль кининов в развитии инфаркта миокарда / С.А. Муминджонов Ш.Ф. Одинаев // Материалы 64-й научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием, посвященная 25-летию Государственной независимости республики Таджикистан.-Душанбе, 2016.-С.67-68.

[14-A] Муминджонов С.А. Динамика перфузии миокарда у пациентов с ИБС после аутотрансплантации стволовых клеток костного мозга / С.А. Муминджонов, Ш.Ф. Одинаев // Материалы 64-й научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с

международным участием, посвященная 25-летию Государственной независимости республики Таджикистан.-Душанбе, 2016.-С.68-69.

[15-А] Муминджонов С.А. Показатели сцинтиграфии миокарда после клеточной терапии / С.А. Муминджонов, Ш.Ф. Одинаев, С.С. Джалилов // *Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире: сборник научных статей 65-й годичной международной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино.-Душанбе, 2017.-С.92-93.*

[16-А] Muminjonov S.A. Usage of autologous hemopoetic stem cell (CD133+) for treatment in post-infarction cardiosclerosis / Suhayli A. Muminjonov [at al.] // *Cellular Therapy and Transplantation, Vol. 6, No 3, 2017, P.-64.*

[17-А. Муминчонов С.А. Аъамияти кининъо дар инкишофи инфаркти миокард // С.А. Муминчонов, Ш.Ф. Одинаев, С.М. Бобоалиев // *Авли зӯнал.-2017.-№ 4 (29).- С. 51-53.*

18-А] Муминчонов С.А. Использование гемопоэтических стволовых клеток при лечении инфаркта миокарда // Муминджонов С.А. [и др.] // *Роль и место инновационных технологий в современной медицине: материалы 66 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «году туризма и народных ремесел».-Душанбе, 2018.-С. 495-496.*

[19-А] Муминджонов С.А. Возможности регенерации сердца с использованием стволовых клеток костного мозга (CD 133) при ИБС // С.А. Муминджонов // *Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику: сборник материалов научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием.- Душанбе, 2015.- С.62-63.*

[20-А] Муминджонов С.А. Динамика изменения калликреин-кининовой системы крови и её коррекция при ишемической болезни сердца // С.А. Муминджонов, Х.Т. Файзуллаев // *(материалы научно-практической конференции молодых ученых ТГМУ имени Абуали ибни Сино.- Душанбе, 2016.-С.63*

[21-А] Муминджонов С.А. Коррекция калликреин-кининовой системы при постинфарктном кардиосклерозе / С.А. Муминджонов // *Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием.- Душанбе, 2017.*

[22-А] Муминджонов С.А. Показатели сцинтиграфии миокарда после клеточной терапии // С.А. Муминджонов // *Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием.- Душанбе, 2017*

[23-А] Muminjonov S.A. Dynamics of changes kallikrein-kinin system of blood and its correction in coronary heart disease / A. Tyagi Supervisor – Muminjonov S.A. // *Сборник материалов VIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел Таджикистана».- Душанбе, 2018.-С.128-129.*

[24-А] Muminjonov S.A. Treatment of myocardial infarction by autologous bone marrow stem cells (CD 133+) / M. Gaur. Supervisor - MuminjonovS.A. // *Сборник материалов VIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел Таджикистана».- Душанбе, 2018.- С.108-199.*

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

MNBMSC-Mononuclear Bone Morrow Stem Cell
БАЭЭ-N α -бензоил-L-аргинин этилового эфира
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
КАГ – коронароангиография
КДО- конечный диастолический объем
КК- калликреин
ККС-калликреин-кининовая система
КСО-конечный систолический объем
ЛКА - левая коронарная артерия
МИБИ- метоксиизобутилизонитрил
ОФЭКТ- однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПКА-правая коронарная артерия
РФП-радиофармпрепарат
СЭТ-сигемная энзимотерапия
ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка
ФВ- фактор Виллебранда
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография

**МДТ «ДОНИШГОҶИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ ТОҶИКИСТОН БА НОМИ АБӮАЛӢ
ИБНИ СИНО»**

УДК: 616.12-005.4; 616.127-005.8-004-08

МУМИНЧОНОВ СУҲАЙЛӢ АҲМАДЧОНОВИЧ

**ХУСУСИЯТҶОИ ПАТОГЕНЕТИКИИ ИСЛОҶИ ОМИЛҶОИ АНГИОГЕНЕЗИ
КОРОНАРӢ ҶАНГОМИ БЕМОРИИ ИШЕМИКИИ ДИЛ**

АВТОРЕФЕРАТИ

рисолаи номзади илмҶои тиб
аз рӯйи ихтисоси 14.01.04 – БемориҶои дарунӢ

Таҳқиқот дар кафедраи бемориҳои бемориҳои дарунии №1 МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино” иҷро карда шудааст.

- Роҳбари илмӣ:** **Одинаев Шухрат Фарҳодович**
доктори илмҳои тиб, мудир кафедраи бемориҳои дарунии №1 МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино”
- Муқарризи расмӣ:** **Нозиров Чамшед Ҳочиевич**
доктори илмҳои тиб, дотсент, директори ҚДММ Маркази табобатӣ-ташҳисии «Парастор-2014» ш. Ваҳдат ВТ ва ҲИА Ҷумҳурии Тоҷикистон
- Раҷабзода Музафар Эмом**
доктори илмҳои тиб, директори МД Маркази ҷумҳуриявии клиникии бемориҳои дил ВТ ва ҲИА Ҷумҳурии Тоҷикистон
- Муассисаи тақриздиханда:** МФТ «Донишгоҳи тиббии Қазоқистон-Россия», ш. Алмато, Ҷумҳурии Қазоқистон

Ҳимояи диссертатсия «___» _____ с. 2021 соати _____ дар ҷаласаи Шӯрои диссертатсионии 6D.КOA-038 МДТ ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино баргузор мегардад. Суроға: 734003, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 139. tajmedun.@tj, +992918724088

Бо диссертатсия дар китобхонаи илмии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «___» _____ с. 2021 ирсол гардид

Котиби илмӣ
Шӯрои диссертатсионӣ,
номзади илмҳои тиб, дотсент

Р.Ҷ. Ҷамолова

МУҚАДДИМА

Мубрамӣ ва зарурати баргузории таҳқиқот аз рӯйи мавзӯи диссертатсия. Яке аз сабабҳои асосии маъюбшавӣ ва фавти одамон дар тамоми ҷаҳон, аз ҷумла дар Тоҷикистон, бемории ишемикии дил ба ҳисоб меравад. Тибқи маълумоти ТУТ (Ташкилоти Умумичаҳонии Тандурустӣ) ҳамасола аз бемориҳои ишемикии дил (БИД) дар ҷаҳон 17 млн нафар мефавтад. Мутаассифона, Тоҷикистондар ин нишондиҳандаҳои фоҷиабор саҳми бориз дорад. Масалан, тибқи маълумотҳои расмии омории ҶТ фавтият аз БИД ҳамасола 64 ҳазор нафарро ташкил медиҳад (маълумоти соли 2013) [С.А. Муминджонов, 2016; Е. В. Ощепкова, 2013].

Дар байни бемориҳои ишемикии дил бемории дил мавқеи асосиро касб мекунад (51%) [Ю.Н. Беленков, 2008; Ю.Н. Беленков, 1997]. Тақрибан 62%-и фавтияти дилу рағҳоро инфаркти миокард, кардиосклерози постинфарктӣ ва норасоии дил ташкил медиҳанд. Дар ҳоли ҳозир барои табобати БИД аз доираи васеи доруҳо ва усулҳои ҷарроҳӣ истифода карда мешавад [Е.Б. Александрова, 2014; Ҷ.В. Вашкелите и др., 2006; Е.А. Темникова, 2012].

Ба доираи васеи истифодаи доруҳо нигоҳ накарда дар беморони гирифтори инфаркти миокард, дар мавзеи инфаркти миокард ҳуҷайраҳо ё тамоман мемиранд ва ё дар ҳолати гибернатсия қарор доранд. Таҳқиқотҳои ба наздикӣ анҷомдодашуда дар соҳаи регенератсияи миокард нишон доданд, ки на ҳамаи кардиомиоситҳо барқарор мешаванд, ин протсесс аз сабабҳои зиёде вобаста аст: дараҷаи осеб дидани маҷрои коронарӣ аз ҳолати функционалии миокард ва дигар омилҳо [В.К. Гринь, 2009; Ю.Г. Коркин, 2008; Е. В. Ощепкова, 2013; Т.В. Трешкур и др., 2011; В.Г. Цыпленкова, 2009].

Прогресси рушди биотехнология, биологияи молекулярӣ ва ҳуҷайравӣ имконият дод, ки маводи ҳуҷайравиро ба сифати воситаи табобати бемориҳои диабетӣ қанд, шаклҳои гуногуни норасоии ҷигар, бемории Паркинсон, миодистофияи Дюшен истифода барем. Ба ин нигоҳ накарда, имкониятҳои истифодаи технологияи ҳуҷайравӣ дар табобати бемориҳои дилу рағҳо (БДР) ба қадри кофӣ омӯхта ва татбиқ нашудааст [И.В. Волковская, 2006; В.К. Гринь, 2009; И.З. Борукаев и др., 2012; И. В. Пыко и др., 2007].

Дер боз ба ҳамагон маълум аст, ки кардиомиоситҳо қобилияти регенератсияро надоранд, регенератсияи миокард бошад, асосан аз ҳисоби фибробластҳо ба амал меояд [Л.А. Бокерия, 2010; И.В. Волковская, 2006; Л.Н. Маслов, 2006; Л.М. Непомнящих и др., 2010; К.А. Рубина, 2007].

Ошкор накардани тақимшавии ҳуҷайраҳои миокард дар барқарор намудани миокард нақши муҳим доштани онҳорозери шубҳа қарор медиҳад. Дар норасоии музмини дил ва пас аз инфаркти шадиди миокард барқарор шудани мушакҳои дил

бештар аз ҳисоби тақсимшавии кардиомиоситҳо ба амал меояд [Л.М. Непомнящих и др., 2010]. Пас аз инфаркти миокард, ки дар он бофтаҳои мурда бо бофтаҳои пайваस्तкунанда иваз карда мешаванд, ихтилолҳои чуброннашавандаи функцияҳои дил пайдо мешаванд, ки дар ниҳояти қор ба норасоии дил оварда мерасонанд [Ю.Н. Беленков и др., 2003; И.В. Волковская, 2006].

Ҳамаи ин барои тақмили додани усулҳои мавҷудбуда ва нав, ҳамчунин муносибатҳо барои ислоҳи норасоии функционалии дил асос мешаванд. Имрӯзҳо усулҳои нави неоваскуляризиатсия таҳия шудаанд, ки ангиогенез ва васкуляризиатсияро стимулятсия намуда, хунгардиши бофтаҳои дилро дар минтақаи ишемаия бехтар месозад ва дар навбати худбоиси афзудани қобилияти кашишхӯрии миокард мегардад [И.В. Волковская, 2006; И.З. Борукаев и др., 2012; И.В. Сергиенко, 2009; Ю.Н. Беленков и др., 2003; А.Л. Комаров и др., 2009].

Ҳучайрадармонӣ тавассути ҳучайраҳои донории ҳучайраҳои бунёди с трагегияи нави табобатӣ аст, ки имкони ят медиҳад норасоии дил табобат карда шавад [Г. Т. Сухих и др., 2007; М.А. Конопляников, 2012; Л.А. Бокерия, 2008].

Ғайр аз ин, татбиқи намудани технологияҳои нави биологияи молекулярӣ ҳучайраро на танҳо объекти таъсирпазирӣ, балки восита барои истифодабарӣ дар табобати бемориҳои гуногун низ месозад [Е.З. Голухова, 2007; А.М. Дыгай, 2009; С.М. Космачёва, 2008; Н.Н. Никольский, 2007; Е. В. Ощепкова, 2013; А.Ю. Петренко, 2011].

Қобилияти аутологии ҳучайраҳои бунёдии мағзи устухонро дар бораи иштирок дар протсесси репаратсия ҳангоми осеб дидани бофтаҳои дил бори нахуст аз тарафи Orlic D. et al., (2002) [А.В. Фомичев, 2009; D.Orlic, 2001] намоиш дода шуд.

Имрӯз яке аз самтҳои умедбахш барои табобати БИД истифода кардани ҳучайраҳои бунёдии мағзи устухон ба ҳисоб меравад [V.F. M. Segers, 2008; Л.М. Непомнящих и др., 2010; М.А. Конопляников, 2012].

Маълум аст, ки мағзи устухон ҳучайраҳои бунёдии мултипотентӣ дорад, ки дорои қобилияти баланди тафрикапазирӣ (дифференсатсия) дар намудҳои гуногуни ҳучайраҳо мебошад. [A.Ehninger, 2011]. Ба чуз ҳучайраҳои бунёдии мезенхималӣ, дар мағзи устухон ҳамчунин ҳучайраҳои мезодермалии пешина ва ҳучайраҳои гемопозетикии пешина, ҳучайраҳои эндотелиоситии пешина низ мавҷуданд [A.Ehninger, 2011; S. Méndez-Ferrer et al., 2010; Ю.Г. Коркин, 2008].

Ҳучайраҳои бунёдии мағзи устухон метавонанд, ки ба якҷанд намуди ҳучайраҳои дил табдил ёбанд [Ю.Г. Коркин, 2008; Н.Н. Никольский, 2007], аз ҷумла ба кардиомиоситҳо ва ҳучайраҳои эндотелиалӣ табдил ёбанд, ҳучайраҳои онҳо оғози неоангиогенез ба ҳисоб мераванд [Ю.Г. Коркин, 2008; Ю.Н. Беленков и др., 2003; Е.З.

Голухова, 2007]. Барои ҳамин ҳам, ҷои ҳайроншавӣ нест, ки ҳучайраҳои бунёдии мағзи устухон на танҳо дар регенератсияи мавзеи инфаркти миокард иштирок мекунад, балки барои миоангиогенез мусоидат намуда, минбаъд функсияи дилро беҳтар месозад [М.А. Штатолкина, 2010; J. Yangetal., 2007; J. Tangetal., 2009; V. F. M. Segers, 2008].

Дар айни замон, имконияти трансплантатсияи ҳучайраҳои бунёдӣ бо мақсади табобат ба таври пуршиддат омӯхта шуда истодааст. Назарияи дақиқи механизми таъсири ремодулятсионии ҳучайраҳои бунёдии трансплататсияшавандаро дар даст надошта, тахмин кардан мумкин аст, ки ҳучайрадармонӣ метавонад проблемаҳои зеринро ҳаллу фасл кунад: 1- пешгирӣ кардани аневризми пас аз инфарктӣ; 2 – суғат кардани протсесси ремоделизатсияи МЧ (меъдачаи чап); 3- маҳдуд кардани лонаи инекроз; 4- беҳтар намудани хосиятҳои диастоликии миокард; 5-беҳтар намудани функсияи кашишхӯрии дил; 6- беҳтар сохтани перфузияи миокард [Г.С. Галяутдинов, 2012].

Дар ҳоли ҳозир, тасаввурот дар бораи патогенези БИД ва патогенези ишемия, ба таври воқеӣ баҳогузорӣ накардан ба механизмҳои калидии патогенетикӣ ва хусусиятҳои онҳо, имкониятҳои муносибатҳои навро дар протсесси табобати беморӣ маҳдуд месозад [Л.А. Бокерия, 2010; А.Ю Коняхин, 2007].

Дар ин маврид, тағйиротҳои морфологии ихтилолҳои функсияи миокард, ташкил намудани маҷрои микросиркулятории он, вайрон шудани гузаронандагии монеаи гематобофтавӣ ҳангоми ишемия аз бисёр ҷиҳат аз ҳолати мутаносиби кининҳо ва ҳолати протсесҳои липопероксидатсия вобаста аст [А.А. Омаров, 2004].

Новобаста аз сабабҳо дар ҳар як ҳамлаи ишемикӣ лонаи осебҳо ва некрозҳои хурд бо пайдо шудани аксуламалҳои илтиҳобӣ дар мавзеҳои ишемикии миокард ба вучуд меоянд. Ин аксуламал ба таври ғуногун зоҳир мешавад ва метавонад, ки ҳамроҳ бо тағйироти ҳолати мавзеи аутоиммунӣ чараён дошта бошад, варами бофтаҳо, ки барои протсесси илтиҳобӣ хос аст, дар минтақаи ишемикӣ ихтилолҳои микросиркуляторӣ ва протсесҳои мубодиларо амиктар месозад [А.Ю Коняхин, 2007]. Дар чунин протсесси вайроншавии механизмҳои нейро-эндокринӣ-гуморалӣ нақши асосиро системаи калликреин-кинини хун мебозад, зеро бисёре аз протсесҳои номбаршудаи патологияи биохимиявиро кининҳо фаъол мекунад. Тибқи маълумотҳои охири, нақши асосиро маҳз ба полипептидҳои системаи калликреин-кининӣ (СКК) (кининҳо, кининоген, брадикинин, кининаз) ҳангоми пайдо шудани омлм дард, механизмҳои микросиркуляторӣ хос медонанд, онҳо дар механизмҳои калидии лахтабандӣ ва фибринолизи хун иштирок мекунад, тонуси рағҳоро танзим мекунад, дар пролифератсияи ҳучайравӣ, протсесҳои илтиҳобӣ ва аксуламалҳои аллергӣ иштирок мекунад [А.А. Бова, 2002; М.Э. Раджабов, 2009].

Ҳамин тавр, ба муваффақиятҳои соҳаи табобати регенеративӣ ва ислоҳи омилҳои ангиогенези коронарӣ ҳангоми БИД нигоҳ накарда, масъалаҳои баҳсталаб ҳанӯз ҳам зиёд ҳастанд. Як гурӯҳ муҳаққиқон ин методикаро ҳамчун методи алтернативӣ барои табобати бемории ишемикии дил баррасӣ мекунанд. [И.В. Волковская, 2006].

Дарачаи азхудшудаи масъалаи илмӣ. Бемории ишемикии дил (БИД) сабаби асосии фавт дар тамоми ҷаҳон ба ҳисоб меравад, усулҳои муосири табобат фақатпешравии беморию суст мекунанд [А.А. Бова, 2002]. Дар ҳоли ҳозир, якчанд муносибатҳо дар табобати БИД ба мушоҳида мерасад. Инҳо усулҳои табобати анъанавӣ (медикаментозӣ), ҷарроҳӣ ва ҳуҷайрадармонӣ мебошанд. Мувофиқи тасаввуроти муосир гурӯҳи асосии доруҳое, ки бо мақсади манъ кардани фавти кардиомиоситҳо ҳангоми табобати терапевтии бемории ишемикии дил истифода карда мешаванд, ҳам омили табдилдиҳандаи ангиотензин ва ҳам β-адреноблокаторҳо маҳсуб мешаванд (БАБ). Ин гурӯҳҳои медикаментҳо стимулятсияи музмини ҳуҷайраҳо бо роҳи системаҳои фаъоли нейрогормоналӣ- симпатoadреналӣ (САС) ва ренин-ангиотензин-алдостеронӣ (РААС) манъ мекунанд [Ф.Т. Агеев, 1997; Ю.Н. Беленков, 1997; Ю.Н. Беленков, 2000; В.Ю. Мареев, 2002; Л.И. Ольбицкая, 2002].

Дар даҳсолаи охир тавачҷуҳи таҳқиқотҳо махсусан ба регенератсияи дил бо ёрии трансплантатсияи ҳуҷайраҳои бунёдӣ [T. Dilletal., 2009] ё маҳсулотҳои аҳ ҳуҷайраҳои бунёдӣ гирифташудаи сарчашмаҳои гуногун [K. R. Vrijsetal., 2010] ё истифодаи биомаводҳо [M. Bastingsetal., 2014], ки онҳо бо ёрии ҳуҷайраҳои бунёдӣ барои устуворсозии ҳамзамони матритсаи мавеии миокард [N. Landaetal., 2008; J. Leoretal., 2009] мутамарказонида шуда буданд. Ҳуҷайраҳои бунёдӣ барои тибби регенеративӣ на танҳо аз сабаби қобилияти дифференсатсия доштани онҳо ба кардиомиоситҳо ва ҳуҷайраҳои хати тавлидшавии рағҳо, балки аз фаъолнокшавии омилҳои гуногуни рушди механизмҳои паракринӣ низ ояндадор ҳисобида мешавад. [F.J. vanSlochterenetal., 2012; J.M.Duranetal., 2013; R. Mingliang, 2011; D. P. Sieveking, 2009].

Дар пайдошавии ишемияи миокард системаи калликреинӣ-кининӣ нақши муҳимтарин дорад. Кининҳо метавонанд, к ибo дозai камтарин ба хунтаъминкунии миокард таъсири интихобӣ расонанд, дар ин маврид рағҳои коронариро васеъ карда, гардаиши хуни коронариро зиёд месозад [W. Feldberg, 1964; W. J. Lang, 1968].

Ба миқдори сершумори пажӯҳишҳо оид ба мавзӯи мазкур нигоҳ накарда, то имруз масъалаҳои зиёде, аз ҷумла табобати БИД дар табобати комплексӣ бо истифода аз ҳуҷайраҳои дармонӣ ва ислоҳи ҷузъҳои СКК ҳалнашуда боқӣ мондаанд .

Асосҳои назариявӣ ва методологии таҳқиқот. Табобати БИД дар Ҷумҳурии Тоҷикистон бо назардошти нишондиҳандаҳои беморӣ, басомади дучоршавӣ, такмил

дода шуда истодааст, ки дар заминаи Барномаҳои миллии оид ба муҳофизати ин категорияи беморон асос ёфтааст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот: баланд бардоштани самаранокии табобати анъанавии медикаментозии бемории ишемикии дил бо роҳи стимулятсияи протсессҳои регенеративии ангиогенез ва оптимизатсияи метаболизм дар миокарди ишемикӣ.

Объекти таҳқиқот. Дар таҳқиқоти мазкур натиҷаҳои таҳқиқот ва табобати 116 бемори мубтало ба бемории ишемикии дил, кардиосклерози постинфарктӣ, стенокардия 2-4 синфи функционалӣ, (89 мард ва 27 зан, синну соли миёна $60 \pm 15,5$ сол) истифода шуд.

Мавзӯи таҳқиқот. Мавзӯи таҳқиқот омӯзиши ихтилолҳои ҷузъҳои СКК ва таъсири он ба ҷараён ва оқибати беморони гирифтори бемории ишемикии дил, кардиосклерози постинфарктӣ буд.

Вазифаҳои таҳқиқот

5. Баҳогузорӣ кардани беҳатарӣ ва дараҷаи таъсири технологияи ҳуҷайравӣ (MNBMSC CD 133+) ба самаранокии реваскуляризатсияи ғайримустақими миокарди ишимикӣ тибқи маълумоти сцинтиграфия.

6. Баҳогузорӣ кардани ҳолат ва нақши системаи каллекреинӣ-кининии хун дар хусусиятҳои патогенетикии бемории ишемикии дил ва имкониятҳои ислоҳи он.

7. Баҳогузорӣ кардан ба ҳолати системаи лахтабандӣ ва системаи фибринолитикии хун дар хусусиятҳои патогенетикии ҷараёни бемории ишемикии дил.

8. Баҳогузорӣ кардан ба дараҷаи самаранокӣ ва имконияти истифода кардани табобати комплексӣ, ки ислоҳи кининҳои ингибиторҳо калликреин (контрикал), кардиопротектор (вазонат) ва антиоксидантҳо ҳамчун омилҳои беҳтаркунандаи ангиогенез ва қобилияти кашишхӯрии миокарди ишемикӣ дар бар мегирад.

Усулҳои таҳқиқот. Ҳамаи таҳқиқотҳо дар пойгоҳи озмоишгоҳҳои ОМИТ, ҳамчунин шуъбаи кардиологии Маркази ҷумҳуриявии ҷарроҳии дилу рағҳогузaronида шуданд. Дар таҳқиқот таҳлили умумии хун, таҳлили биохимиявии хун гузаронида, статуси коагулятсионӣ (замони протромбинӣ, муносибати байналмилалии муътадилсозӣ, замони фаъоли қисман тромбопластинӣ, дараҷаи агрегатсияи тромбоцитҳо, часпакии плазма), компонентҳои системаи кининӣ-калликреинии хун баҳогузорӣ карда шуд. Ҷудошавии CD133 + ҳуҷайраҳо-пешинаҳо ва усулҳои инструменталии таҳқиқот (ЭКГ, ангиография, ТУС-и дил, стсцинтиграфияи дил, намуна бо сарбории ҷисмонӣ ба тредмил) истифода карда шуд.

Соҳаи таҳқиқот. Пажӯҳиши диссертатсия ба проблемаҳои илмии кардиология бахшида шуда, бо шиносномаи КОА-и назди Президенти ҶТ оид ба ихтисоси 14.01.04-

«Бемориҳои дарунӣ» мувофиқат мекунад: Зербани 3.4. Этиология ва патогене, омилҳои хатар, генетикаи бемориҳои узвҳои дарунӣ; зербанди 3.7. Ихтилолҳои функсияҳои узвҳои дарунӣ. Таҳқиқот яке аз фаслҳои асосии тибби дохила –кардиологияро инъикос мекунад. Муҳтавои диссертатсия пажӯҳиши бемориҳои системаи дилу рағҳо, аз ҷумла табобати бемориҳои ишемикии дилро таҷассум мекунад. Ҳамаи нуктаҳои илмӣ, хулосаҳо ва тавсияҳои амалии диссертатсия вазифаҳои дар пеш гузошташударо инъикос карда, мантиқан аз натиҷаҳои таҳқиқоти гузаронидашуда бармеоянд.

Марҳалаҳои таҳқиқот. Таҳқиқоти диссертатсия марҳала ба марҳала иҷро карда шудааст. Дар марҳилаи якум мо адабиёти илмӣ ба мавзӯи рисола бахшидашударо омӯхтем. Баъдан мавзӯ ва мақсади диссертатсияро ва дар оянда иҷроиши онро муайян кардем.

Пойгоҳи асосии иттилоотӣ ва озмоиши таҳқиқот. Дар таҳқиқот маълумотҳои илмӣ (диссертатсияҳои Фомичев А. В., Олимов Н.Х., Раджабов М.Э., Сергиенко И.В., Штатолкина М.А.) мақолаҳои илмӣ маҷаллаҳо, конференсияҳо, симпозиумҳо оид ба бемории мазкур мавриди омӯзиш қарор дода шуданд. Таҳқиқот дар пойгоҳи кафедраи бемориҳои дарунии №1-и МДТ “ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино” анҷом дода шудааст.

Эътимоднокии натиҷаҳои диссертатсияро эътимоднокии маълумотҳо, ҳаҷми кофии маводи таҳқиқот, коркарди оморӣ натиҷаҳои таҳқиқот ва нашрияҳо тасдиқ мекунанд. Хулосаҳо ва тавсияҳо дар заминаи таҳлили илмӣ натиҷаҳои табобати бемории ишемикии дил, кардиосклерози постинфарктӣ асоснок карда шудаанд.

Навгони илмӣ таҳқиқот. Таҳқиқоти диссертатсия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон яке аз аввалин пажӯҳишҳо ба ҳисоб меравад. Вай ба масъалаҳои табобати патогенетикии БИД бахшида шудааст. Дар таҳқиқот таҳлил ва шарҳи натиҷаҳои ҳуҷайрадармонӣ CD 133+ оварда шудааст. Ҳамчунин омилҳои асосии патогенетикӣ ва патохимиявии бевосита ба ангиогенез таъсиррасонанда омӯхта шуданд. Аз ҷумла оид ба фаъолнокии функционалии фаъолнокии системаи калликреинӣ-кинини хун ва гемореологияи вай дар беморони мубтало ба бемории коронарии дил бори нахуст маълумот ба даст оварда шудааст, ки дар муқоиса аз натиҷаҳои стсинтиграфия мумкин аст, ки ба сифати назорати самаранокии табобат ва пешгӯиҳои бемори баҳогузорӣ карда шаванд. Самаранокии табобати комплексӣ, ки бевосита ба звенои патогенетикии ангиогенез ва регенератсияи кардиомиоситҳо, аз ҷумла ингибиторҳои калликреин, кардиопротекторҳо, антиоксидантҳо дар табобати инфаркти миокард таъсир мерасонад, баҳогузорӣ карда шуд.

Аҳамияти назарии таҳқиқот аз он иборат аст, ки нуқтаҳои назариявӣ аз он иборат аст, ки нуқтаҳои назариявӣ ва методологӣ, ҳулосаҳо ва тавсияҳои дар диссертатсия овардашуда метавонанд, ки дар раванди таълими муассисаҳои таълимии олии тиббӣ ва дар протсессии фаъолияти муолиҷавии муассисаҳои тиббӣ мавриди истифода қарор дода шаванд.

Аҳамияти амалии таҳқиқот: Ҳучайрадармонӣ усули ояндадор ва умедбахши табобати беморони дорои шаклҳои вазнини норасоии дил маҳсуб мегардад. Таҷрибаҳои эксперименталӣ ва клиникии истифодаи технологияи ҳучайравӣ дар адабиёт инъикосёфта имконият медиҳанд, ки ба о умед бандем, ки дар наздикиҳо онҳо метавонанд дар табобати ин категорияи беморон дар қатори дигар усулҳои табобат ва ҳам дар якҷоягӣ бо онҳо мавқеи аразндаро касб мекунанд [И.В. Волковская, 2006].

Таҳқиқоти мазкур дар кишварамон яке аз аввалин таҳқиқотҳое ба шумор меравад, ки дар он масъалаҳои бехатарӣ ва перспективнокии истифодаи технологияи ҳучайравӣ (ҳучайраҳо- пешинаҳои аутологии CD 133+) дар табобати комплекси беморони гирифтори бемории ишемикии дил омӯхта шудаанд. Омӯзиши нишондиҳандаҳои системаҳои дарккунии фаврӣ (протсессии тағйири хосиятҳои хун ва тағйири таносуби кининҳо) имконият медиҳад, ки хусусиятҳои патогенетикии дараҷаҳои гуногуни ишемии миокард баҳогузорӣ карда шавад. Ислоҳи саривақтии нишондиҳандаҳои системаҳои дарккунии фаврӣ имконият медиҳад, ки протсессҳои регенератсия ва метаболизм дар миокард ба таври оптималӣ беҳтар карда шавад. Ҳамзамон ҳаҷми зарурии таҳқиқотҳои клиникӣ-инструменталӣ дар 2 гурӯҳи беморон и мубтало ба БИД бо истифода аз кардиопротекторҳо ва энзимҳо гузаронида шуд.

Нуқтаҳои Ҳимояшавандаи диссертатсия.

1. Ҳучайрадармонӣ усули бехатари табобати БИД аст ва мумкин аст, ки дар беморони дорои зиддинишондод ба стентгузорӣ ва шунтгузориҳои аорто-коронарӣ истифода карда шавад.
2. Таҳқиқоти компонентҳои СКК, системаҳои лахтабандӣ ва фибринолитикии хун мумкин аст, ки ҳамчун предиктор ҳангоми таъхиси инфаркти миокард дар марҳалаҳои барвақти он ва оризаҳои он, ҳамчунин дар протсессии табобати он мавриди истифода қарор дода шавад.
3. Паст кардани фаъолнокии системаи лахтабандии хун метавонад, ки омилҳои муайянкунандаи пайдошавии БИД ва оризаҳои вай бошад.
4. Омилҳои мушкилсозандаи ангиогенез, бешубҳа, номутаносибии СКК-калликреин (КК), прекалликреин (ПКК), кам шудани ғунҷоиши ингибиториҳои КК ва дар натиҷа хатари баланди тромбтавлидшавӣ ба ҳисоб мераванд.
5. Омӯзиши ҳолати СКК ва системаи лахтабандии хун мумкин аст, ки ба

сифати баҳогузорию самаранокию табобат, назорати динамикаи ҳолати бемор, ҳамчунин пешгӯию ҳолати функцияи дил истифода карда шавад.

6. Таъйини иловагии препаратҳо- ингибиторҳои калликреин пас аз инфаркти миокард дар муҳлати кӯтоҳ нишондиҳандаҳои системаи кининии хун, гемореологияро муътадил сохта, чараёни клиникаи бемории ишемикии дил ва имконияти пайдо шудани инфаркти такрорӣ миокард ё оризаҳои онро беҳтар мегардонад.

Саҳми шахсии довталаб. Муаллифи диссертатсия бевосита худаш мустақилона ҷамъоварию мавод, коркард, таҳлил ва шарҳи сарчашмаҳои адабиёти илмӣ, коркарди маводи клиникӣро иҷро кардааст. Вай мустақилона таҳқиқ ва мувоқиқати беморонро гузаронида, дар баргузорию ҳуҷайрадармонӣ иштирок намудааст ва шахсан суспензия бо ҳуҷайраҳои дармониро ҷудо ва тайёр кардааст.

Татбиқи амалии натиҷаҳои пажӯҳиш

Натиҷаҳои таҳқиқот Резултати дар фаъолияти амалии гурӯҳҳои илмӣ ва Озмоишгоҳи ҳуҷайраҳои бунёдии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» (ш. Душанбе), Маркази ҷумҳуриявии кардиология (ш. Душанбе) татбиқ шуда, дар раванди таълими кафедраҳои бемориҳои дарунии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» истифода карда мешаванд.

Таъйиди диссертатсия ва иттилоот оид ба истифодаи натиҷаҳои он.

Нуқтаҳои асосии таҳқиқот аз рӯи мавзӯи диссертатсия дар Конгресси 16-уми умумҷаҳонии бемориҳои дил (Ванкувер, Канада, 2011), опубличованы в научных трудах III съезда физиологов СНГ (Ялта, Украина, 2011), дар Конгресси байналмилалии 17 – уми бемориҳои дил (Торонто, Канада, 2012), дар конференсияи байналмилалии Қатар оид ба илм ва сиёсати ҳуҷайраҳои бунёдӣ (Қатар, 2012), ҳамчунин дар Конгресси 18 – уми умумҷаҳонии бахшида ба бемориҳои дил (Ванкувер, Канада, 2013), дар конференсияи илмӣ-амалии олимони ҷавон ва донишҷӯёни ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино бо иштироки намояндагони байналмилалӣ (Душанбе, 2015), дар конференсияи илмӣ-амалии олимони ҷавон ва донишҷӯёни ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино бо иштироки намояндагони байналмилалӣ (Душанбе, 2016), конференсияи 64 -уми солонаи илмӣ-амалии ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино бо иштироки намояндагони байналмилалӣ бахшида ба 25-солагии Истиқлолияти давлатии Ҷумҳурии Тоҷикистон (Душанбе, 2017), дар симпозиуми байналмилалии «Трансплантатсияи ҳуҷайраҳои бунёдии гемопоэтикӣ. Геннӣ инженерия» (СПб. 2017) ва дар ҷаласаи васеи комиссияи проблемавии экспертии ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино (03.01.с.2020) гузориш ва баррасиву таҳлил шудаанд.

Интишори натиҷаҳои диссертатсия. Дар доираи мавзӯҳои рисола 24 таълифоти илмӣ нашр шудааст, ки аз ҷумлаи онҳо 4 мақола дар маҷаллаҳои тақризишавандаи тавсиянамудаи КОА – и назди Президенти ҶТ ва 2 дастури таълимӣ –методӣ барои донишҷӯён ба ҷоп расидааст.

Ҳаҷм ва сохтори диссертатсия. Диссертатсия дар ҳаҷми 134 саҳифаи матни компютерӣ (*хуруфи TimesNew Roman-14, фосилаи 1,5*), таълиф шуда, аз аз муқаддима, тавсифи умумии таҳқиқот, шарҳи адабиёт, ва 3 боби натиҷаҳои таҳқиқоти худӣ диссертант, баррасии натиҷаҳо, хулосаҳо, феҳристи адабиёти истифодашуда, ки 268 сарчашмаро (аз он 94 сарчашма бо забони русӣ ва 185 адад бо дигар забонҳои хориҷӣ) дар бар гирифтааст, иборат мебошад. Дар диссертатсия 17 ҷадвал ва 18 расм оварда шудааст.

МУҲТАВОИ ТАҲҚИҚОТ

Мавод ва усулҳои таҳқиқот. Ба сифати маводи таҳқиқотҳои диссертатсионӣ маълумоти аз омӯзиши статсионарӣ ва таъобати 116 бемори мубтало бо бемории ишемиявии дил (кардиосклерози баъдиинфарктӣ, стенокардияи сарборӣ, синфҳои функционалии II-III) ба дастамада хизмат намуд. Ҳамаи беморон ба ду гурӯҳ тақсим карда шуданд: гурӯҳи 1-ум - 15 нафар, ки ба онҳо трансплантатсияи хучайраҳои бунёдии аутологӣ худӣ гузаронда шуд (CD 133+); гурӯҳи 2-юм – 101 нафар, ки нисбати онҳо ислоҳи системаи калликреин-кининӣ (СКК) ва гемореология ба кор бурда шуд.

Дар байни пациентҳои гурӯҳи 1-ум намояндагон аз ҷинси мард бартарӣ доштанд – 14 нафар (93,4%), танҳо 1 нафар (6,6%) зани 53-сола буд. Фосилаи синнусолӣ дар беморони гурӯҳи якум аз 40 то 75-соларо ташкил меод, омили миёнаи син $57,1 \pm 14,5$ сол буд.

Гурӯҳи дуюмро 101 бемор ташкил дод. Дар гурӯҳи мазкур мардон бештар – 75 нафар (75%), занон 26 нафар (25%) буданд. Фосилаи синнусолии беморони гурӯҳи дуюм аз 41 то 76-соларо ташкил дод, нишондиҳандаи миёна $60,2 \pm 15,5$ сол буд (ҷадвали 1). Ба сифати гурӯҳи назоратӣ барои гурӯҳи 2-юм 20 нафари солим интихоб шуд.

Ташхиси бемории ишемиявии дил (БИД), кардиосклерози баъдиинфарктӣ, стенокардияи сарбории синфҳои 2-4-уми функционалӣ ҳангоми омӯзиши зухуроти клиникӣ патология, маълумоти анамнезӣ ва натиҷаҳои таҳқиқотҳои лабораторӣ-дастгоҳӣ муайян карда шуд. Нисбати ҳамаи беморони гурӯҳи якум то протодеури хучайрадармонӣ ба кор бурда шуд, ки ҷамъоварии анамнез, муоинаи физикалӣ, усулҳои стандартӣ лабораторӣ, коронаграфия, электрокардиография, санҷиш дар ҳолати сарбории ҷисмонӣ, эхокардиографияи трансторакалӣ ва синтиграфияи миокардро дар

бар мегирифт. Ба беморони гурӯҳи дуюм низ ҳамон таҳқиқотҳо бо иловаи нишондиҳандаҳои СКК-и хун ва истисноии синтиграфияи миокард ва ангиографияи рағҳои дил гузаронда шуданд.

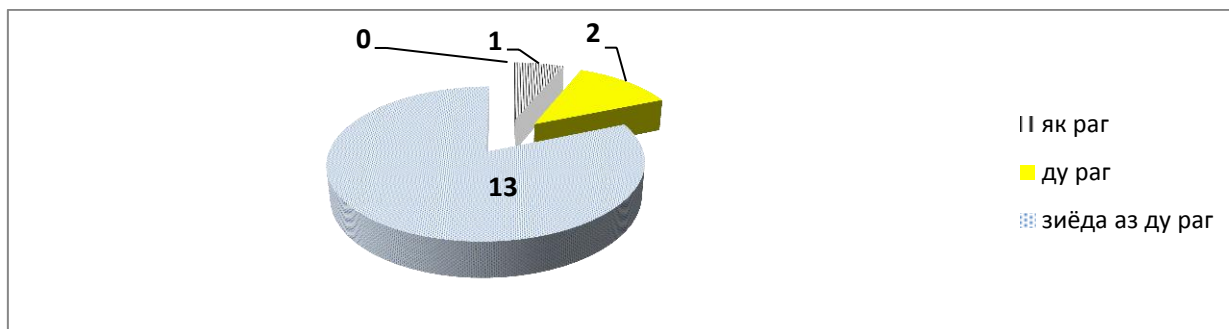
Ҷадвали 1.- Таъсифи клиникӣ беморон

Нишондиҳанда	Гурӯҳи 1		Гурӯҳи 2	
	БИД (N=15)		БИД (N=101)	
	мутлақ	мутл. %	мутлақ	%
Синни миёна (сол)	57,1±14.5		60,2±15.5	
Давомнокии миёнаи анамнез (сол)	4.8±0,6		4.3±0.6	
Мардҳо	14	93.4	75	75
Занҳо	1	6.6	26	25
Фибриллятсияи МЧ	1	6.6	0	0
НХ-и дараҷаи I. II.	2	13.3	25	25
	7	46.6	50	50
Микдори ИМ дар анамнез	15	100	101	100
Кардиосклерози баъдиинфарктӣ	15	100	101	100
Стенокардияи сарборӣ:	--	-	-	-
СФ I				
СФ II	5	33.33	40	39,6
СФ III	9	60.0	61	60,3
СФ IV	1	6,66	-	-

Муҳлатҳои инфаркти миокарди азсаргузарондаи беморон аз 6 то 8 моҳро ташкил дод, дар зимн дар электрокардиограммаҳо тағйироти хадшагӣ муайян мешуд. Дар як бемори гурӯҳи 1-уми мубтало бо бемории ишемиявии дил аневризмаи баъдиинфарктӣ меъдаҷаи чап ташхис шуд. Дар 9 бемор стенокардияи синфи функционалии III мушоҳида гардид (мувофиқи таснифоти Иттиҳодияи кардиологҳои Канада – СС8). Дар гурӯҳи 2-юм дар 75 бемор НК-и дараҷаи I-II мушоҳида шуд (мувофиқи NYHA), дар гурӯҳи 1-ум - танҳо дар 9 бемор.

Дар гурӯҳи якум, бино ба маълумоти Эхо-КГ, фраксияи миёнаи партоби (ФП)меъдаҷаи чап $50\pm 9\%$ мл-ро дар гурӯҳи беморони гирифтдор ба БИД ташкил дод (дар фосилаи аз 45 до 62% мл). Дар байни беморони гурӯҳи 1-ум нишондиҳандаи миёнаи ҳаҷми ниҳонии систоликии меъдаҷаи чап (ХНС) ба 114 ± 22 мл баробар буд (дар фосилаи аз 55 то 436 мл), нишондиҳандаи миёнаи ҳаҷми ниҳонии диастоликии меъдаҷаи чап (ХНД) 75 ± 13 мл-ро ташкил дод (дар фосилаи аз 61 то 115 мл). Дар байни беморони гурӯҳи дуюм фраксияи партофт ба ҳисоби миёна $50 \pm 2,2\%$ -ро ташкил дод. Дар гурӯҳи 1-ум атеросклерози рағҳои коронарӣ дар натиҷаи гузарондани коронаграфия муқаррар карда

шуд. Особёбии танҳо 1 раг дар 1 нафари гирифта ба БИД дида шуд, осеби 2 раг дар ду нафар ва зиёда аз ду раг дар 13 бемор муайян гардид (рас. 1).



Расми 1. – Тақсимбандии беморон мувофиқи шумораи шарёнҳои осебдида

Омилҳои воридкунӣ ба таҳқиқот чунин буданд:

- Мавҷудияти БИД. Кардиосклерози баъдиинфарктӣ. Стенокардияи сарбории синфҳои функционалии II-IV (мувофиқи таснифоти CCS);
- Норасоии музмини дил, синфи III-IV-и функционалӣ мувофиқи таснифи ифодаёбии НМД-и Ҷамъияти кардиологии Нью-Йорк (NYHA);
- Мавҷудияти қитъаҳои ишемиявии миокард бо нишонаҳои қобили ҳаёт будан, ки хангоми таҳқиқи ЭХО-кардиографӣ, перфузияи миокард муайян карда мешаванд;
- Иҷронашавандагии реваскуляризацияи минтақаи инфарктӣ;
- Бо хоҳиши худ розӣ шудани бемор (дар шакли хаттӣ).

Омилҳои аз таҳқиқот хориҷ намудани бемор чунин буданд:

5. Инфаркти шадиди миокард;
6. Мавҷудияти норасоии музмини гурдаҳо (НМГ) (бо зиёда аз 2,5 мг/дл будани сатҳи креатинин дар плазмаи хун);
7. Мавҷудияти норасоии чигар (хангоми ду қарат ва бештар аз он гузаштан аз сатҳи болоии андозаҳои меъёрӣ нишондиҳандаҳои АЛТ ва АСТ);
8. Мавҷудияти ташкилаҳои нав дар анамнез тайи 5 соли охир.

Дар 79 пациент беморҳои ҳамроҳшуда дида шуд. Беморҳои гипертоникӣ дар 43 нафари мавриди мушоҳида (37%), диабети қанд дар 15 нафар (12,9%), холетсистопанкреатит дар 6 (5,7%), атеросклерози аорта ва рағҳои майнаи сар дар 15 (12,9%) вучуд дошт.

Ҳамаи беморони гурӯҳи 1-ум пеш аз ҳуҷайрадармонӣ гирифта аз синтиграфия дар ҳолати оромӣ ва зери сарборӣ гузаштанд (ҷадвали 2.5). Барои ин воситаи радиофарматсевтии Tc99m МИБИ истифода гардид. Ҳуҷайраҳои бунёдӣ ба

миқдори 0,8-1,2x10⁶ дар 5 мл маҳлули физиологӣ вучуд дошанд (ҷадвали 2). Суспензия бо хучайраҳои бунёди ба шарёни рости коронарӣ (иклилӣ) (ШРИ) ва шарёни чапи иклилӣ (ШЧИ) вобаста ба осеббинии рағҳо ва миокард дар асоси маълумоти коронография ва синтиграфия ворид карда шуд (ҷадвали 2).

Ҷадвали 2.- Роҳҳои воридкунӣ ва шумораи хучайраҳои бунёди

№ бемор	Соли таваллуд	Ташхис	Роҳи воридкунӣ	Миқдори хучайраҳо, x10 ⁴
1	1961	И.М.	ШЧК	60
2	1944	И.М.	ШЧК	52
3	1951	И.М.	ШЧК	116
4	1950	И.М.	ШЧК	72
5	1947	И.М.	ШЧК	80
6	1948	И.М.	ШЧК	116
7	1953	И.М.	ШРК	76
8	1966	И.М.	ШЧК	68

Беморони гурӯҳи 2-юм барои муайян кардани ҳолати нишондиҳандаҳои СКК, яъне калликреин (КК), прекалликреин (ПКК) ва ингибиторҳои ҳаҷмҳои КК-А-1 антитрипсин ва А-1 макроглобулин, инчунин нишондиҳандаҳои низоми лахташавӣ ва фаъолии фибринолитикии хун таҳқиқ гардиданд (Ҷадвали 3). Ҳангоми муолиҷаи комплекси беморони мавриди мушоҳида дар баробари воситаҳои анъанавии доругӣ (блокаторҳои ретсепторҳои β-адренергиявӣ, воситаҳои зидди аритмия, нитроглицерин, гепарин ва ғ.) доруҳои чун Вазонат (бо ҳадафи кардиопротексия), Контрикал (барои ислоҳи ихтилолҳо аз тарафи низоми калликреин-кининӣ) ва Карнилёв (бо ҳадафи муътадил кардани мубодилаи сафеда ва рағҳо). Контрикал (аз ширкати «Гедеон Рихтер») дохилирағӣ 2-миллилитрӣ дар давоми 10-12 рӯз истеъмол карда мешуд. Вазонатро 5-миллилитрӣ тӯли 3 ҳафта истеъмол намуданд. Воситаи Карнилёв (Левокарнитин)-ро 200-миллиграммӣ дар як шабонарӯз, рӯзе 4 маротиба, дар давоми 10 рӯз таъин мекарданд.

Ҷадвали 3.- Ҳаҷми таҳқиқоти иҷрошуда

Навъи таҳқиқот	Гурӯҳи 1 (n=15)	Гурӯҳи 2 (n=101)	Гурӯҳи назоратӣ (n=20)	Андозаи P
Таҳқиқи СКК хун дар беморони БИД	-	101	20	P≥0,05
Таҳқиқи низоми лахтабанди хун дар беморони БИД	-	101	20	P≥0,05
Таҳқиқи фаъолнокии фибринолитикии хун дар беморони БИД	-	101	20	P≥0,05
ЭхоКГ	11	101	-	P≥0,05
Синтиграфия	11	-	-	
ВЭМ	11	101	-	P≥0,05

Санчиши ЭКГ дар шароити сарбории маҳдуди ҷисмонӣ (тести тредмил) бо ёрии стресс-низоми «BurdicQuest» (ИМА) бо барномаи доир кардани стресс-тестҳо бо сарборӣ мувофиқи протоколи Bruce гузаронда шуд.

Эхокардиографияи трансторакалӣ бо истифода аз таҷҳизоти махсуси ширкати Toshiba Justvision-200 (истехсоли Чопон) ва асбоби ҳисобкунаки S4 анҷом дода шуд. Томографияи якфотонии эмиссионии компютерии меъдачаи чап (ТЯЭК) бо истифода аз ^{99m}Tc -МИБИ (метоксиизобутилизонитрил)-и нишонагузоришуда дар заминаи Пажӯҳишгоҳи гастроэнтерология ба 15 бемор гузаронда шуд. Ворид намудани ^{99m}Tc -МИБИ дар шароити то ҳадди максималӣ бардоштани сарбории ҷисмонӣ бо фаъолнокии 8-10 мКи, инчунин дар ҳолати оромӣ (20-25 мКи) татбиқ мегардид. Дору дохиливаридӣ, болюсӣ ворид карда мешуд. Пас аз гузарондани тест баъди ҳар 3-4 соат таҳқиқоти такрорӣ анҷом дода мешуд. Таҳқиқи ибтидоӣ бо гузашти 40 дақиқа пас аз ворид намудани ^{99m}Tc -МИБИ иҷро мегардид. Таҳлили рақамии аксҳои синтиграфӣ, реконструксияи буришҳои меъдачаи чап ба воситаи барномаи стандартии томографии Auto SPECT-plus анҷом дода мешуд.

Омӯзиши нишондиҳандаҳои миқдории калликреин (КК) ва прекалликреин (ПКК) дар плазма бо усули хроматографии Пасхина Т. С. бо тағйиротҳои Дотсенко В.Л. гузаронда шуд. Усули мазкур имкон медиҳад фаъолнокии калликреин бо роҳи омӯзиши реаксияи гидролизи субстрати Na -бензоил-L-аргинини эфири этилӣ (БАЭЭ) ҳангоми таъзияи ферменти номбурда ва проформаи он аз протеиназаҳои дигар баҳогузорӣ гардад (ҷадвали 3).

Коркарди оморӣ маълумоти ададӣ бо ёрии бастаи барномаҳои амалии оморӣ Statistica (v.6.0), SPSS (v.11.5) анҷом дода мешуд. Ҳангоми тасвир намудани нишондиҳандаҳои миқдорӣ, ки спектри муттасили андозаҳо доранд, андозаи миёна бо дарназардошти хатои стандартӣ ($\pm m$) оварда мешуд.

Муқоисаҳои сершумори интихобаҳои мустақил бо усули Anovo (тибқи Н-омилҳои Круснел-Уолс) гузаронда шуданд; муқоисаҳои ҷуфтии намунаҳои интихобии мустақилро мувофиқи U-омилҳои Матни-Уитни анҷом доданд, муқоисаҳои ҷуфтии намунаҳои вобастаро бошад, мувофиқи омилҳои Вилкинсон.

Барои ҳамаи таҳлилҳои гузарондашуда дар сурати $p < 0,05$ будани сатҳи дутарафаи андозаҳо тафовутҳо эътимодбахш маҳсуб меёфтанд.

Натиҷаҳои таҳқиқот

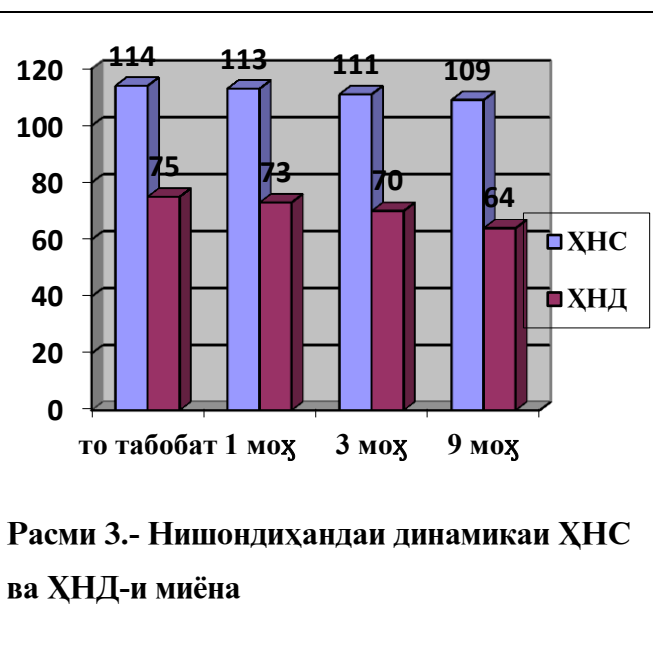
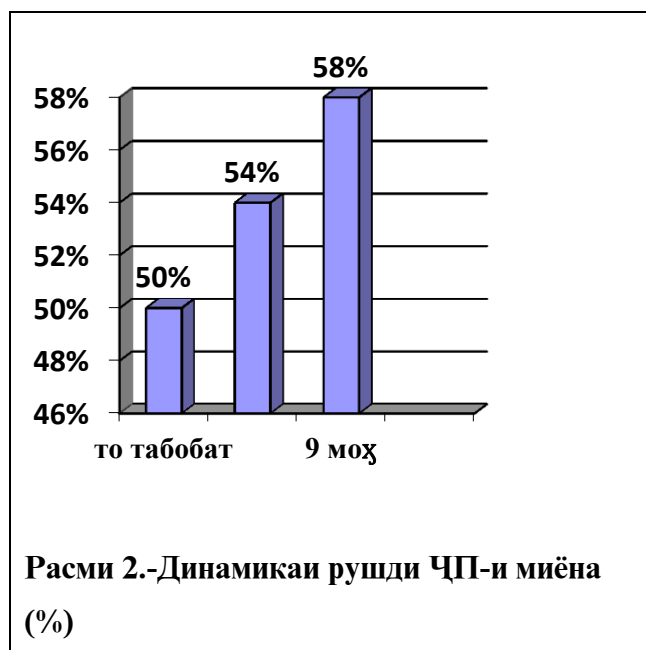
15 нафар бемор, ки ҳамагӣ аз муолиҷаи ҳучайравӣ гузаштанд, зери мушоҳидаи динамикӣ қарор доштанд, яъне дар давоми 9 моҳи пас аз ҳучайрадармонӣ аз муоинаи такрорӣ гузаштанд. Ҳамаи беморон дар давоми 2 моҳ эстрадиол ба андозаи 0,75 мг/рӯзе истеъмол менамуданд, ҳамчунин муолиҷаи зиддисклерозӣ, зиддиагрегатӣ ва

вазодилитатор мегирифтанд. Пас аз 1 ва 3 моҳи баъди чарроҳӣ 11 бемор муоина шуд ва баъди 9 моҳ – 8 бемор. Аз 15 бемори ибтидоӣ баъд аз муолиҷаи хучайравӣ, беморон дар давраи дер худро беҳтар эҳсос менамоянд: фаъолнокии ҷисмонӣ афзуд, нитроглицеринро камтар истеъмол мекунанд, хобашон беҳтар шуд, афзоиши нерӯҳои ҳаётӣ ва таъби хуш мушоҳида мегардид. Дар баъзе беморон (46%) гузариш ба СФ-и мусбаттари стенокардия қайд гардид (ҷадвали 4).

Ҷадвали 4- Нишондиҳандаҳои динамикии синфҳои функционалӣ (СФ)

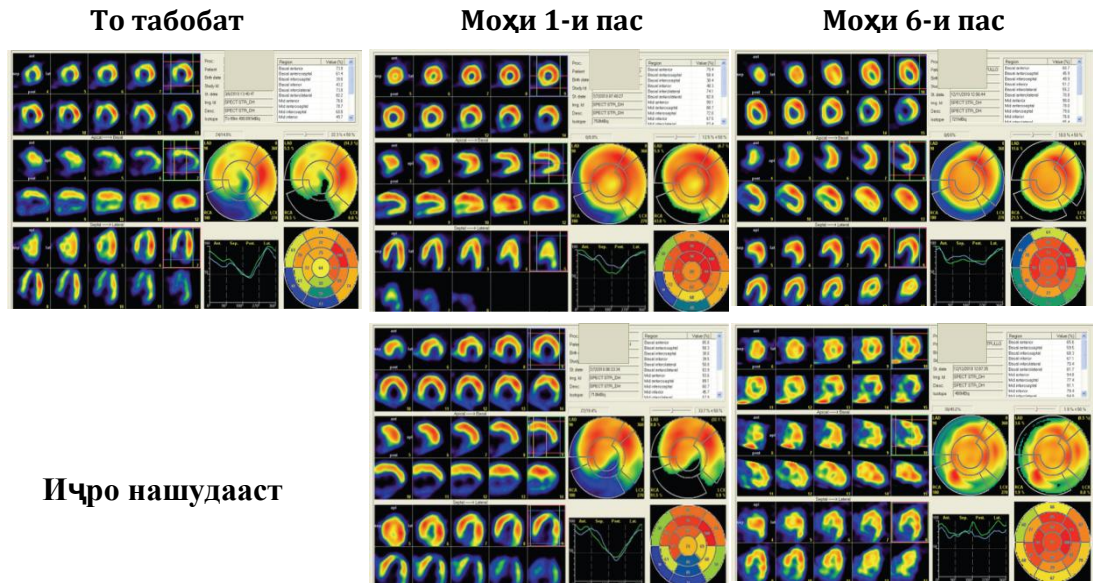
СФ	Ибтидоӣ (n=15)	Баъди табобат (n=15)
I СФ	0 (0%)	2 (13,3%)
II СФ	5 (33,33%)	7 (46,6%)
III СФ	9 (60%)	6 (40,1%)
IV СФ	1 (6,66%)	0 (0%)
Ҳамагӣ	15	100 %

Дар ҳамаи беморон рушди эътимоднокии фраксияи партофт дар давраи дер қайд мегардид. Ба ин тариқ, ЦП-и миёна аз ибтидо $50 \pm 9\%$, пас аз табобат $58 \pm 9\%$ -ро ташкил дод (расми 2). Худуди иқтидор хангоми гузарондани тредмил-тест тибқи протоколи Bruce то ба 250Вт афзуд, дар ҳоле ки нишондиҳандаи ибтидоӣ ба ҳисоби миёна 67Вт буд. Дар қиёс, нишондиҳандаҳои ҳаҷмии меъдачаи чап, ХНС ва ХНД пеш ва пас аз муолиҷа ба андозаи назаррас тағйир ёфтанд. Ба ин тариқ, ҳаҷми ниҳии систоликӣ баъди муолиҷаи давраи дер 109 ± 25 -ро ташкил дод, дар ҳоле ки нишондиҳандаи ибтидоӣ ба 114 ± 25 баробар буд ва тафовут 4%-ро ташкил медод. Ҳаҷми ниҳии диастоликӣ баъди давраи дер муолиҷа (9 моҳ) 64 ± 18 -ро ташкил дод, дар ҳоле ки нишондиҳандаи ибтидоӣ 75 ± 19 -ро ташкил медод ва тафовут тақрибан 17% буд (расми 3).



Таҳлили перфузияи миокард бо ёрии синтиграфия бо истифода аз ВРФ, МИБИ, Тс99m-и нишонагузоришуда дар ҳар ҳолати алоҳида то ва пас аз табобат дар давраи дер (9 моҳ) гузаронда шуда буд. Таҳқиқотро дар се қисмат – пеши деворагӣ, поёни деворагӣ ва қуллагӣ гузаронданд.

11 беморе, ки ҳуҷайрадармонӣ мегирифтанд, барои баҳодихӣ ба перфузияи миокард пас аз 1 ва 6 моҳ аз синтиграфияи такрорӣ гузаштанд. Намунаи маълумоти синтиграфия дар расми 4 нишон дода шудааст.



Расми 4.-Намунаи маълумот доир ба перфузияи миокард пас аз 1 ва 6 моҳ

Пас аз 9 моҳи баъди муолиҷаи ҳуҷайравӣ 8 бемор, ки муолиҷаи ҳуҷайравӣ мегирифтанд, аз синтиграфияи такрорӣ бо ҳадафи баҳогузори ба динамикаи перфузияи миокард гузаштанд (ҷадвали 5).

Ҷадвали 5.- Нишондиҳандаи перфузияи миокард то ва пас аз табобат

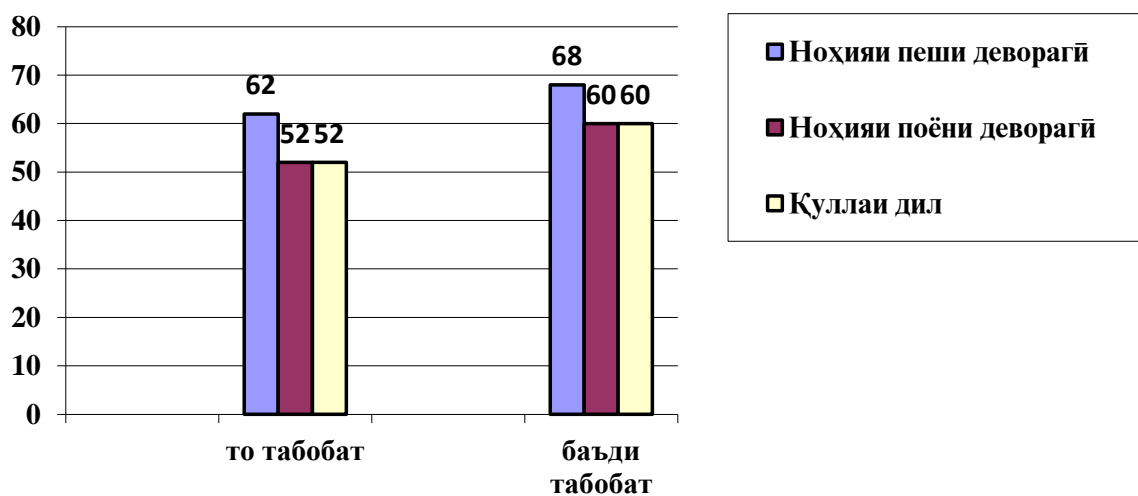
Ноҳияи пеши деворагӣ			
№ (бемор)	То табобат % (санҷиши сарборӣ) (n=15)	Баъди табобат % (санҷиш бо сарборӣ) (n=15)	Баҳодихӣ ба тафовути перфузияи миокард %
1	81	69	-12
2	73	82	9
3	57	66	9
4	60	56	-4
5	73	72	-1
6	63	84	21
7	43	57	14
8	47	53	6
Ноҳияи поёни деворагӣ			
1	63	66	3

2	50	62	12
3	58	66	8
4	35	38	3
5	66	51	-15
6	57	75	18
7	43	68	25
8	50	54	4
Куллаи дил			
1	67	59	-8
2	56	57	1
3	41	49	8
4	45	41	-4
5	48	66	18
6	59	74	15
7	44	68	24
8	59	64	5
M±m	55,75±2,35	62,38±2,34	P=0,009

Таҳқиқо нишон медиҳанд, ки дар ноҳияи пеши деворагии дил аз 8 беморе, ки аз муоинаи такрорӣ перфузияи миокард гузаштаанд, дар 5 нафар афзоиши назарраси перфузияи миокард ва дар 3 нафари дигар бадшавии перфузия мушоҳида мегардад. Дар ноҳияи поёни деворагӣ бадшавии перфузияи миокард дар 7 бемор ва дар 1 бемор бадшавии перфузияи миокард дида мешуд (расми 5).

Нишондиҳандаи миёнаи перфузияи миокард дар нафарони аз рӯйи қисмҳои алоҳидаи дил муоинашуда то табобат 62,12%, 52,75% ва 52,37%-ро мутаносибан дар ноҳияҳои пеши деворагӣ, поёни деворагӣ ва қуллагӣ ташкил меод. Дар давраи дерӣ пас аз муолиҷаи ҳуҷайравӣ (9 моҳ) перфузияи миёнаи миокард 67,37%, 60% ва 59,75% мутаносибан дар ноҳияҳои пеши деворагӣ, поёни деворагӣ ва қуллагӣ ташкил дод.

Нишондиҳандаи миёнаи перфузия барои ҳарсе сегменти миокард мутаносибан ба 55,75±2,35 ва 62,38±2,34 то ва пас аз муолиҷаи ҳуҷайравӣ баробар буд. Афзоиши миёнаи перфузияи миокард дар муоинашавандагон 10,62%-ро ташкил дод.



Расми 5.- Нишондиҳандаи перфузияи миёнаи миокард то ва пас аз табобат

Лаҳзаи аз ҳама хавфноки патологӣи беморони мубтало бо БИД фаъолнокии беҳадди СКК мебошад ва вазифаи нахустини табиби амалкунанда поин кардани сатҳи КК мебошад. Ингибиторҳои табиӣи КК зиёданд, аммо маъмултарини онҳо Трасилол (Венгрия), ҳамчунин контрикал (ЧДО(ГДР)) будаанд.

Гуфтаҳои дар боло зикршударо ба ҳисоб гирифта, мо табобати статсионари 101 бемори мубтало ба БИД-ро бо кардиосклерозӣ пас аз инфарктӣ андодем. Дар 75 нафари таҳқиқшуда НК –и дараҷаи I-II (мувофиқи NYHA) ба мушоҳида расид. Дар ин гурӯҳ мардҳо бартардоштанд. - 75 нафар (75%) ва 26 зан (25%). Синну соли беморон аз 41 то 76 солро ташкил до два ба ҳисоби миёна $60,2 \pm 15,5$ буд. Ба сифати назорат дар гурӯҳи дуҷум 20 нафари тақрибан солиро интихоб кардем.

Беморон аз маҳдудияти фаъолнокии ҷисмонӣ, хобби нороҳат, нафастангӣ, дард дар ноҳияи дил ҳангоми сарбории ҷисмонӣ, доимо табъи хира шикоят доштанд.

Дар комплекси табобати беморони таҳқиқшаванда ба ғайр аз доруҳои анъанавӣ (нитратҳо, В-адреноблокаторҳо, зиддиаритмӣ, гепарин, ва ғ.), ба сифати кардиопротектор Вазонат, бо мақсади ислоҳи дисбаланси СКК контрикал (Геден Рихтер) ва ба сифати табобати метаболикии Карнилев илова карда шуда буданд. Тазриқи контрикал (Геден Рихтер)-ро ҳамаҷуз оҳиста д/в 2,0 мл дар давоми 10 рӯз гузаронидем. Вазонатро 5 мл д/в дар давоми 3 ҳафта истифода намудем.

Пас аз табобат баъди 20 рӯз беморон беҳтаршавии аҳволшонро эҳсос карданд, дар онҳо фаъолнокии ҷисмонӣ ба мушоҳида расид, нитроглитсеринро кам истифода мекардагӣ шуданд, хобашон беҳтар шуд, ҳаёт ва табъашон болида гашт. Қувваи минималӣ ҳангоми гузаронидани, тредмил тест аз рӯйи протоколи Bruce тоо 85 Вт афзуд, дар ин маврид нишондиҳандаи ибтидоӣ ба ҳисоби миёна 65 Вт-ро ташкил кард. Таҳқиқоти компоненти СКК дар шабонарӯзҳои 1 ва 20-уми баъди табобат гузаронида шуд.

Таҳлили компонентҳои СКК то табобат дар беморони гирифтори кардиосклерози пас аз инфарктӣ ҳолати фаъолнокиеро нишон медиҳад, ки вай дар баландшавии компенсатории сатҳи КК ($15,25 \pm 0,35$ нмол/мл) бинобар протсесси баланди кининогенез зоҳир мешавад. Бинобар пуршиддат (интенсивӣ) будани кининогенез сатҳи ПКК (то $40,2 \pm 0,43$ нмол/мл) ва А-1 антитрипсин (то $16,25 \pm 0,38$ МЕ) А-2 макроглобулин (то $3,2 \pm 0,27$ МЕ) паст мешавад (ҷадвали 6). Ҳамин гунна статуси СКК дар организм таносуби дурусти кининҳоро таъмин мекунад. Аз нуқтаи назари физиологӣ ҳама системаҳои организм қудрати ба муддати тӯлонӣ нигоҳ доштани фаъолнокии аз ҳад зиёдро надоранд. Онро таъкид бояд кард, ки дар оянда дар заминаи амиқ шудани атеросклероз ҳангоми БИД имконияти вайрон шудани таносуби кининҳо мавҷуд аст, вай ба нестшавии СКК оварда мерасонад. Ин далел барои барои пайдо шудани

бемориҳои дил, вайроншавии микросиркулятсия, вайрон шудани лахтабандии хун мусоидат мекунад, илова бар ин боиси шиддат гирифтани синдроми дард, бад гаштани ишемияи некрозовар мешавад. Дар динамика консентратсияи КК дар беморони гирифтори ИМ дар заминаи табобат кам мешавад. Ҳамин тартиб, КК то табобат $15,25 \pm 0,35$ ва дар хатми табобат то $2,00$ % паст шуда, $14,95 \pm 0,38$ нмол/мл –ро ташкил дод (ҷадвали 6). То табобат ПҚК дар беморон $40,2 \pm 0,2$ нмол/мл буд. Баъди 20 рӯзи табобат сатҳи ПҚК составил $46,95 \pm 0,6$ нмол/мл –ро ташкил дод, яъне то $16,79\%$ зиёд шуд.

Ҷадвали 6.- Тавсифи системаи калликреин-кининӣ дар беморон дар заминаи табобат

Нишондиҳандаи СКК	Маълумотҳои стандартӣ (n=20)	Гурӯҳи таҳқиқшаванда пас аз табобат (101)	
		(n=101)	(n=101)
Калликреин нмол/л	$13,35 \pm 0,43$	$15,25 \pm 0,35$ P<0,01	$14,95 \pm 0,38$ P<0,05 P ₁ >0,05
Прекалликреинн мол/л	$45,2 \pm 0,84$	$40,2 \pm 0,43$ P<0,001	$46,95 \pm 0,6$ P>0,05 P ₁ <0,001
А-1 Антитрипсин ИЕ/мл	$22,85 \pm 0,61$	$16,25 \pm 0,38$ P<0,001	$21,8 \pm 0,5$ P>0,05 P ₁ <0,001
А-2 Макроглобулин ИЕ/мл	$5,05 \pm 0,34$	$3,2 \pm 0,27$ P<0,001	$5,15 \pm 0,27$ P ₁ >0,05 P ₁ <0,001

Эзоҳ: P- фарқият дар муқоиса аз нишондиҳандаҳои назоратӣ.

P1- фарқият дар муқоиса аз то табобат

Дараҷаи зарфияти ингибитории КК дар заминаи табобат саҳеҳан баланд аст. Ҳамин тавр, А-2 макроглобулин- ингибитори калидии КК пеш аз сар кардани табобат дар сатҳи $3,2 \pm 0,27$ ИЕ/мл қарор дошт, дар анҷоми табобат вай $60,93$ % буда, то сатҳи меъёр расид $5,15 \pm 0,27$ -ро ташкил дод. Сатҳи А1-антитрипсин то табобат $16,25 \pm 0,38$ буд, дар рӯзи 20-уми табобат бошад, сатҳи А1-антитрипсин то $34,15\%$ баланд шуда, $21,8 \pm 0,5$ –ро ташкил дод.

Омӯхтани хусусиятҳои СКК-и хун дар шабонарӯзи 20-ум дар чараёни табобат ва мушоҳидаҳои нишон доданд, ки муътадилшавии компонентҳои СКК ва баландшавии ПҚК ва зарфияти ингибиторҳо ба амал омада истодааст. Ин ҳолат аз нуқтаи назари амалӣ ба кам шудани мавзеи инфарктӣ мусоидат мекунад ва ба ин васила синдроми дардро кам, динамикаи муътадилшавии хосиятҳои реологии хунро муътадил месозад (ҷадвали 7).

Ҷадвали 7.- Динамикаи муътадилшавии гемореология дар беморони мубтало ба бемории ишемикии дил дар заминаи табобат ($M \pm m$)

Нишондиҳанда	Маълумотҳои стандартӣ	Гурӯҳи таҳқиқшаванда n=101	
		шабонарӯзи 1	шабонарӯзи 15
Фибриноген, г/л	3,88±0,66	5,7±0,15	4,4±0,15 P<0,001
Фибриногени «В» %	15,3	53,3	35,1
Шохиси протромбинӣ, %	95,1±1,2	121,5±1,5	109,1±1,1 P<0,001
Часпакии хун, сп	3,55±0,04	5,35±0,04	4,17±0,04 P<0,001
Часпакии плазма, сп	1,04±0,01	2,15±0,05	1,10±0,03 P<0,001
Фаъолнокии фибринолитикӣ %	47,6±2,0	31,8±2,3	42,0±1,1 P<0,001

Р-эътимоднокӣ лар оғози табобат (шабонарӯзи1)

Дар беморони гурӯҳи таҳқиқшаванда консентратсияи фибриноген аз ҷиҳати аҳамияти омӯрӣ паст шудааст ва баъд аз табобат $4,4 \pm 0,15$ г/л –ро ташкил дод, дар ҳоле ки то табобат ба $5,7 \pm 0,15$ г/л баробар буд.

Дар баробари кам шудани фибриногени функционалӣ мувофиқи маълумотҳои тести этанолгӣ (ҷадвали 7) дар охири курси табобат хеле кам шудани фибриногени «в» ба мушоҳида мерасад. Дар миқдори тромбоситҳо фарқиятҳои назаррас ба мушоҳида нарасид ва ба 187,5 баробар буд. Таҳқиқоти муқоисавии хусусиятҳои системаи лахтабандии хун баъди табобат онро нишон медиҳад, ки табобати стандартии комплексӣ дар якҷоягӣ бо ингибиторҳои КК ва антиоксидантҳо часпакии хунро хеле кам мекунад ва дар динамика аз $5,35 \pm 0,04$ то $4,17 \pm 0,04$ ба назар мерасад. Ҳамин гуна вазъият жар часпакии плазма низ ба мушоҳида мерасад. Нишондиҳандаҳои динамикаи шохиси протромбинӣ нишон медиҳанд, ки сатҳи шохиси протромбинӣ пас аз табобат аз ҷиҳати омӯрӣ паст мешавад. Омӯзиши хусусиятҳои фаъолнокии фибринолитикӣ аз ҷиҳати омӯрӣ самти муҳимми баландшавиро ошкор намуд, аммо ба сатҳи гурӯҳи иназоратӣ инарасидааст. Ин нишондиҳанда то табобат ба $31,8 \pm 2,3\%$ ва $42,0 \pm 1,1\%$ пас аз табобат расидааст. Дар ҷараёни табобати беморондар заминаи истифода намудани ингибиторҳои КК, антиоксидантҳо ва кардиопротекторҳо, кам шудани лахтабандӣ ва зиёд шудани фаъолияти протсессҳои фибринолитикӣ дида мешавад.

Кам шудани кашишхӯрии миокард дар давоми замони тӯлонӣ ҳангоми ИМ аз ҳисоби ҳосил шудани некроз ва ёзандагии миокард шароити нохуб аст ва метавонад, ки ба оризаҳои ИМ оварда расонад. Дар айни замон, ихтилолҳои параметрҳои зарфияти (ғунҷоиши) дил ба вучуд меоянд

Бо назардошти ин тағйирот, мо нишондиҳандаҳои ЭхоКГ –и параметрҳоро бо мақсади мушоҳида кардани тағйироти динамикаи фраксияи партоб, ба сифати яке аз нишондиҳандаҳои қобилияти функционалии дил, то ва пас аз табобат мавриди омӯзиш

қарор додем. Ҳамчунин мо таҳқиқоти қувваи минималии тредми тестро бо усули Bruce то ва пас аз табобат гузаронидем (ҷадвали 8). Таҳлили муфассали динамикаи фраксияи партоб аз дараҷаҳои мухталифи дилататсияи МЧ дар беморон гувоҳӣ медиҳад, ки маълумотҳои он саҳеҳан дар муқоиса аз маълумотҳои назоратӣ бартаранд (ҷадвали 8).

Ҷадвали 8.- Динамикаи фраксияи партоб ва қувваи минималӣ

Нишондиҳанда	Маълумотҳои стандартӣ	Гурӯҳи тақиқшаванда =101	
		Шабонарӯзи 1	Ш/р 15
Қувваи минималӣ(Вт)	95±0,5	65±2,1	85±0,5P<0,001
Фраксияи партоб, %	68,7±3,2	50,6±2,2	55,1±1,6P<0,01

Эзоҳ: P – саҳеҳӣ дар муқоиса аз маълумотҳои ибтидоӣ (шабонарӯзи 1-ум)

Ҳамин тавр, натиҷаҳои муайян кардани нишондиҳандаҳои фраксияи партоб ва қувваи минималӣ аз он гувоҳӣ медиҳад, ки дар вақти гузаронидани табобати комплексӣ антиоксидантҳо, кардиопротекторҳо ва ингибиторҳои КК, ҳолати функцияи систолок ии миокард аз ҷиҳати омӯри хеле беҳтар мегардад. Пас, истифодаи чунин табобат ҳамчун табобати иловагӣ ҳангоми ҳуҷайрадармонӣ, барои беҳтар сохтани неоангиогенез ва регенератсияи миокард зарурӣ ҳисобида мешавад.

ХУЛОСАҶО

Натиҷаҳои асосии илмии диссертатсия

7. Истифодаи стсинтиграфия бо истифода аз радиопрепарати МИБИ, нишондори Tc^{99m} , усули иттилоотноки баҳогузори регенератсияи миокард ба ҳисоб меравад [1-А, 6-А, 9-А, 10-А, 14-А, 16-А, 22-А].

8. Бо ҳуҷайраҳои бунёдии мағзи устухони ҳуди бемор табобат кардани вай (CD 133+) барои табобати БИД усули нав ва бехатар мешавад [1-А, 3-А, 5-А, 7-А, 8-А, 10-А, 14-А, 17-А, 19-А, 20-А, 24-А, 25-А, 26-А].

9. Такмил додани кашишхӯрии мавзей ва умумии миокард, хусусиятҳои клиникӣ ва гемодинамикӣ аллакай пас аз истифодаи ҳуҷайраҳои аутологӣ - CD 133+, эҳтимол дорад, ки аз протсесси регенератсия дар миокард хангоми ҳолатҳои ишемикӣ гувоҳӣ диҳад [1-А, 3-А, 5-А, 8-А, 9-А, 10-А].

10. Истифодаи яккаратаи ҳуҷайраҳои бунёдии мағзи устухон (CD 133+) дар беморони мубтало ба БИД ва дорои кардиосклерози пас аз инфарктӣ бо истифода аз радиопрепарати МИБИ, нишондори Tc^{99m} дар давоми 3,6 ва 9 моҳ [5-А, 8-А, 11-А, 16-А, 17-А, 19-А, 24-А].

11. Фарқияти сатҳи ингибиторҳои КК (калликреин) аз такмил шудани захираи потенциалҳои кининҳо гувоҳӣ медиҳад, ки ин дар афзудани $\alpha 1$ -антитрипсин ва $\alpha 2$ -макроглобулин зоҳир мешавад, тағйирёбии қисмҳои СКК (системаи калликреин) дар танзими биохимиявӣ қобилияти шароити преиктори инфаркти миокард шуданро дорад [2-А, 4-А, 12-А, 13-А, 18-А, 21-А, 23-А].

12. Истифодаи контрикал ва вазонат таносуби чузъҳои СКК-ро муътадил месозад, таъсири кардиопротекторӣ дорад, гемореология ва микроциркулятсияи миокардро беҳтар месозад, ки ин дар навбати худ аз имконпазирии такроршавии инфаркта миокард огоҳ месозад [2-А, 4-А, 12-А, 15-А, 18-А, 21-А, 23-А].

Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳо

Усули таҳияшудаи истифодаи ҳуҷайраҳои бунёдии мағзи устухон (CD133+) барои минбаъд идома додани корҳои илмӣ-таҳқиқотӣ оид ба ҳуҷайрадармонии БИД тавсия карда мешавад.

Бо мақсади таҳлили босифати баҳогузорӣ ба ҳуҷайрадармонии БИД бо кардиосклерози пас аз инфаркт, истифода намудани стсинтиграфия бо радиопрепарати МИБИ, нишондори Tc^{99m} , ҳамчунин барои баҳогузори визуалӣ гузаронидани коронарография тавсия карда мешавад.

Бо мақсади самаранокии ҳуҷайрадармонии БИД усули интракоронарии расонидани ҳуҷайраҳои бунёдӣ бо ёрии ангиография тавсия мешавад.

Бо мақсади роҳ надодан ба бад шудани ҳолати гардиши хуни миокард, ислоҳи СКК ва хосиятҳои гемореологии хун тавсия мешавад.

ФЕҲРИСТИ ИНТИШОРОТИ ДОВТАЛАБИ ДАРЁФТИ ДАРАЧАИ ИЛМӢ
Мақолаҳо дар мачаллаҳои тақризшаванда

[1-A] Muminjonov S.A. Intracoronary Infusion of Autologous CD133+ Cells in Myocardial Infarction and Tracing by Tc99m MIBI Scintigraphy of the Heart Areas Involved in Cell Homing / U.A. Kurbonov [at al.] // Stem cell international.-2013.- V. 2013. – 9 p.

[2-A] Муминджонов С.А. Динамика изменения калликреин-кининовой и свёртывающей систем крови при ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов [и др.] // Вестник Авиценны. – 2016. – №. 1. – С. 72-76.

[3-A] Муминджонов С.А. Возможности клеточной терапии при ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов, М.А. Хидиров, Ш.Ф. Одинаев // Здоровоохранение Таджикистана. – 2016. – №. 1. – С. 61-67.

[4-A] Муминджонов С.А. Значение калликреин-кининовой системы крови в патогенезе ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов, Ш.Ф. Одинаев, Х.Т. Файзуллаев // Известия Академии наук Республики Таджикистан. -2016.-№4. – С. 66-72.

Мақола ва фишурдаҳои дар мачмӯаҳои конференсияҳо нашршуда

[5-A] Muminjonov S.A. The use of autologous stem cells CD133 + for regenerative treatment of cardiovascular diseases / U.A. Kurbonov [at al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.-P.9-11.

[6-A] Muminjonov S.A. Radionuclide investigations of heart in patients with coronary heart disease and post-infarction cardiosclerosis after cell therapy / G. K. Mirojov [at al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.-P.75-77.

[7-A] Muminjonov S.A. Angiographic aspects of implantation of stem cells in ischemic heart diseases / A.K. Barotov [at al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.-P.81-82.

[8-A] Muminjonov S.A. Treatment myocardial infarction by bone marrow autologous stem cells CD 133+ / S. B. Rahmonov [at al.] // 16th World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions.- 2011.-P.131-132.

[9-A] Muminjonov S.A. Dynamics of Myocardial Perfusion in Patients with Coronary Heart Disease and Post-infarction Cardiosclerosis After Stem Cell Therapy / Mirshahi M. [at al.] // QScience Proceedings. – 2012. – №. 2012. – P. 32.

[10-A] Muminjonov S.A. Intracoronary infusion of autologous CD133+ cells in myocardial infarction and tracing by Tc-99m MIBI scintigraphy of the heart areas involved in cell homing / U.A. Kurbonov [at al.] // International Academy of Cardiology 18th World Congress on Heart Disease Annual Scientific Sessions.- 2013.-P.1-4.

[11-A] Муминджонов С.А. Ауто трансплантация стволовых клеток костного мозга (cd 133+) при ишемической болезни сердца / С.А. Муминджонов, М.А. Хидиров, Ш.Ф. Одинаев // Вклад медицинской науки в оздоровление семьи: материалы 63-ей годичной научно-практической конференции с международным участием.-Душанбе, 2015.- С229-231.

[12-A] Муминджонов С.А. Значение кининов в доклинической диагностике инфаркта миокарда / Ш.Ф. Одинаев, С.А. Муминджонов, М.А. Хидиров // Вклад медицинской науки

в оздоровление семьи: материалы 63-ей годичной научно-практической конференции с международным участием.-Душанбе, 2015.- С.250-252.

[13-А] Муминджонов С.А. Роль кининов в развитии инфаркта миокарда / С.А. Муминджонов Ш.Ф. Одинаев // Материалы 64-й научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием, посвященная 25-летию Государственной независимости республики Таджикистан.-Душанбе, 2016.-С.67-68.

[14-А] Муминджонов С.А. Динамика перфузии миокарда у пациентов с ИБС после аутотрансплантации стволовых клеток костного мозга / С.А. Муминджонов, Ш.Ф. Одинаев // Материалы 64-й научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием, посвященная 25-летию Государственной независимости республики Таджикистан.-Душанбе, 2016.-С.68-69.

[15-А] Муминджонов С.А. Показатели сцинтиграфии миокарда после клеточной терапии / С.А. Муминджонов, Ш.Ф. Одинаев, С.С. Джалилов // Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире: сборник научных статей 65-й годичной международной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино.-Душанбе, 2017.-С.92-93.

[16-А] Muminjonov S.A. Usage of autologous hemopoietic stem cell (CD133+) for treatment in post-infarction cardiosclerosis / Suhayli A. Muminjonov [at al.] // Cellular Therapy and Transplantation, Vol. 6, No 3, 2017, P.-64.

[17-А. Муминчонов С.А. Аҳамияти кининҳо дар инкишофи инфаркти миокард // С.А. Муминчонов, Ш.Ф. Одинаев, С.М. Бобоалиев // Авчи зуҳал.-2017.-№ 4 (29).- С. 51-53.

18-А] Муминчонов С.А. Использование гемопоэтических стволовых клеток при лечении инфаркта миокарда // Муминджонов С.А. [и др.] // Роль и место инновационных технологий в современной медицине: материалы 66 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «году туризма и народных ремесел».-Душанбе, 2018.-С. 495-496.

[19-А] Муминджонов С.А. Возможности регенерации сердца с использованием стволовых клеток костного мозга (CD 133) при ИБС // С.А. Муминджонов // Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику: сборник материалов научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием.- Душанбе, 2015.- С.62-63.

[20-А] Муминджонов С.А. Динамика изменения калликреин-кининовой системы крови и её коррекция при ишемической болезни сердца // С.А. Муминджонов, Х.Т. Файзуллаев // (материалы научно-практической конференции молодых ученых ТГМУ имени Абуали ибни Сино.- Душанбе, 2016.-С.63

[21-А] Муминджонов С.А. Коррекция калликреин-кининовой системы при постинфарктном кардиосклерозе / С.А. Муминджонов // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием.-Душанбе, 2017.

[22-А] Муминджонов С.А. Показатели сцинтиграфии миокарда после клеточной терапии // С.А. Муминджонов // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием.- Душанбе, 2017

[23-А] Muminjonov S.A. Dynamics of changes kallikrein-kinin system of blood and its correction in coronary heart disease / А. Туяги Supervisor – Muminjonov S.A. // Сборник материалов VIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел Таджикистана».- Душанбе, 2018.-С.128-129.

[24-A] Muminjonov S.A. Treatment of myocardial infarction by autologous bone marrow stem cells (CD 133+) / M. Gaur. Supervisor - MuminjonovS.A. // Сборник материалов VIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел Таджикистана».- Душанбе, 2018.-С.108-199.

ФЕҲРИСТИ ИХТИСОРАҶО

MNBMSC-MononuclearBoneMorrowStemCell

БАЭЭ-N α -бензоил-L-аргинин эфириа этилӣ

БИД – бемории ишемикии дил

ИМ - инфаркти миокард

КАГ – коронароангиография

КК-калликреин

МИБИ-метоксиизобутилизонитрил

ОВ- омили Виллебранд

РФП-радиофармпрепарат

СКК- системаи калликреин-кининӣ

ТКЯЭ-томографияи компютери якфотонии эмиссионӣ

ҲНД- ҳачми ниҳоии диастоликӣ

ҲНС- ҳачми ниҳоии систоликӣ

ШРК-шарёни рости коронарӣ

ШЧК – шарёги чапи коронарӣ

ЭТС-энзимотерапияи системавӣ

ФП МЧ– фраксияи партоби меъдачаи чап

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ– эхокардиография

АННОТАЦИЯ

Муминджонов Сухайли Ахмаджонович

Патогенетические особенности коррекции факторов коронарного ангиогенеза при ишемической болезни сердца

Ключевые слова: стволовая терапия, клетки CD133+, Ишемическая болезнь сердца, кинины.

Цель исследования. Повысить эффективность традиционной медикаментозной терапии ишемической болезни сердца путем стимуляции регенеративных процессов ангиогенеза и оптимизации метаболизма в ишемизированном миокарде.

Методы исследования и использованная аппаратура. Проведено обследование и лечение 116 пациентов с различными формами ишемической болезни сердца, которые были разделены по методу терапии по восстановлению ангиогенеза миокарда. Из специальных методов исследования проведена коронарная ангиография, сцинтиграфия миокарда после введения стволовых клеток в миокард методом однофотонная эмиссионной компьютерной томографии левого желудочка с использованием меченого Tc99m-МИБИ (метоксиизобутилизонитрил). Также проведена оценка показателей ККС, показателей нагрузочных проб, свёртывающей и антисвёртывающей системы крови.

Полученные результаты и их новизна. Диссертационная работа является одной из первых в Республике Таджикистан. Она посвящена вопросам патогенетической терапии ИБС. В работе проведён анализ и интерпретация результатов лечения стволовыми клетками CD 133+. Изучены также основные патогенетические и патохимические факторы, влияющие непосредственно на ангиогенез. В частности впервые получены данные о функциональной активности калликреин-кининовой системы крови и её гемореологии у больных с коронарной болезнью сердца, которые в сопоставлении с результатами сцинтиграфии могут быть расценены в качестве контроля эффективности лечения и прогнозной оценки. Оценена эффективность комплексной терапии, непосредственно влияющей на патогенетические звенья ангиогенеза и регенерации кардиомиоцитов, включающей ингибиторы калликреина, кардиопротекторов и антиоксидантов в лечении больных инфарктом миокарда. Получены удовлетворительные результаты, показывающие стабилизацию калликреин-кининовой системы крови, реологии крови, а также методом сцинтиграфии миокарда доказано положительное влияние аутологичных стволовых клеток на ангиогенез миокарда.

Рекомендации по использованию. Предложена схема (алгоритм) тактики ведения пациентов, а также лабораторного контроля за состоянием ангиогенеза, реологических свойств крови у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения клеточной терапии аутологичными клетками CD133+. Для практической кардиологии предложены методы коррекции направленные на восстановление и улучшение ангиогенеза миокарда, а также коррекция баланса кининов, направленная на стабилизацию реологических свойств крови.

Область применения. Внутренние болезни, кардиология, интервенционная кардиология.

АННОТАТСИЯИ

Муминҷонов Сухайлӣ Аҳмадҷонович

Хусусиятҳои патогенетикии ислоҳи омилҳои ангиогенези коронарӣ хангоми бемории ишемикии дил

Калимаҳои калидӣ: хучайрадармонӣ, хучайраҳои CD133+, бемориҳои ишемикии дил, кининҳо.

Мақсади таҳқиқот. Баланд бардоштани самаранокии табобати анъанавии медикаментозии бемории ишемикии дил бо роҳи стимулятсияи протсессҳои регенеративии ангиогенез ва оптимизатсияи метаболизм дар миокарди ишемикӣ.

Методҳои таҳқиқот ва таҷҳизоти истифодашуда.

Таҳқиқот ва табобати 116 бемори мубтало ба шаклҳои гуногуни БИД гузаронида шуд, ки онҳо аз рӯйи усули табобати барқарорсозии ангиогенез миокард ба гурӯҳҳо ҷудо карда шуданд. Аз усулҳои махсуси таҳқиқот ангиографияи коронарӣ ва стсинтиграфияи миокард пас аз тазриқи хучайраҳои бунёдӣ ба миокард бо усули томографияи компютери якфотонаи эмиссионии меъдаҷаи чап бо истифода аз Tc99m бо нишондори МИБИ (метоксиизобутилизонитрил) иҷро карда шуд. Ҳамчунин баҳогузорӣ ба нишондодҳои СКК, таҳқиқоти нишондиҳандаҳои намунаҳои сарборӣ, системаҳои лахтабандӣ ва зиддилахтабандии хун гузаронида шуд.

Натиҷаҳои бадастомада ва навгонии онҳо. Таҳқиқоти диссертатсия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон яке аз аввалин пажӯҳишҳо ба ҳисоб меравад. Вай ба масъалаҳои табобати патогенетикии БИД бахшида шудааст. Дар таҳқиқот таҳлил ва шарҳи натиҷаҳои хучайрадармонӣ CD 133+ оварда шудааст. Ҳамчунин омилҳои асосии патогенетикӣ ва патохимиявии бевосита ба ангиогенез таъсиррасонанда омӯхта шуданд. Аз ҷумла оид ба фаъолнокии функционалии фаъолнокии системаи калликреинӣ-кинини хун ва гемореологияи вай дар беморони мубтало ба бемории коронарии дил бори нахуст маълумот ба даст оварда шудааст, ки дар муқоиса аз натиҷаҳои стсинтиграфия мумкин аст, ки ба сифати назорати самаранокии табобат ва пешгӯии бемори баҳогузорӣ карда шаванд. Самаранокии табобати комплексӣ, ки бевосита ба звенои патогенетикии ангиогенез ва регенератсияи кардиомиоситҳо, аз ҷумла ингибиторҳои калликреин, кардиопротекторҳо, антиоксидантҳо дар табобати инфаркти миокард таъсир мерасонад, баҳогузорӣ карда шуд.

Тавсияҳо оид ба истифода: схемаи (алгоритм) тактикаи муҳофизати беморон, ҳамчунин назорати лаборатории ҳолати ангиогенез, хосиятҳои реологияи хун дар беморони мубтало ба бемории ишемикии дил пас аз гузаронидани хучайрадармонӣ бо хучайраҳои аутологӣ CD133+ пешниҳод карда шуд. Барои кардиологияи амалӣ усулҳои ислоҳи самтноки барқарорсозӣ ва ва беҳтар кардани ангиогенези миокард, ҳамчунин ислоҳи таносуби кининҳо, ки ба босуботсозии хосиятҳои реологияи хун нигаронида шудаанд, тавсия карда мешавад.

Соҳаи истифода. Бемориҳои дарунӣ, кардиология, кардиологияи интервенсионӣ.

ANNOTATION

Muminjonov Suhayli Akhmadjonovich

Pathogenetic features of correction of coronary angiogenesis factors in ischemic heart disease

Key words: stem cell therapy, CD133+ cells, ischemic heart disease, kinins.

Purpose of the study: To increase the effectiveness of traditional drug therapy for ischemic heart disease by stimulating the regenerative processes of angiogenesis and optimizing metabolism in the ischemic myocardium.

Research methods and equipment used. Examination and treatment of 116 patients with various forms of ischemic heart disease were carried out, who were divided according to the method of therapy to restore myocardial angiogenesis. From special research methods, coronary angiography and myocardial scintigraphy was performed after the introduction of stem cells into the myocardium by single-photon emission computed tomography of the left ventricle, using Tc99m with the ligand MIBI (methoxyisobutylisonitrile). The assessment of the KKS indicators. study of stress test indicators, coagulation and anti-coagulation blood systems was also carried out.

Results and their novelty. The dissertation work is one of the first in the Republic of Tajikistan. It is devoted to the pathogenetic therapy of ischemic heart disease. The work analyzes and interprets the results of treatment with stem cells CD 133+. The main pathogenetic and pathochemical factors that directly affect angiogenesis have been studied. In particular, data on the functional activity of the kallikrein-kinin blood system and its hemorheology in patients with coronary heart disease were obtained for the first time, which, in comparison with the results of scintigraphy, can be regarded as a control of the effectiveness of treatment and a predictive assessment. Evaluated the effectiveness of complex therapy, which directly affects the pathogenic links of angiogenesis and regeneration of cardiomyocytes, including inhibitors of kallikrein, cardioprotectors and antioxidants in the treatment of patients with myocardial infarction. Satisfactory results were obtained showing the stabilization of the kallikrein-kinin of blood system, blood rheology, and the positive effect of autologous stem cells on myocardial angiogenesis was proved by the method of myocardial scintigraphy.

Recommendations for use. A scheme (algorithm) of patient management tactics, as well as laboratory monitoring of the state of angiogenesis, rheological properties of blood in patients with ischemic heart disease after stem cell therapy with autologous CD133+ cells is proposed. For practical cardiology, correction methods have been proposed aimed at restoring and improving myocardial angiogenesis, as well as correcting the kinin balance aimed at stabilizing the rheological properties of blood.

Application area. Internal medicine, cardiology, interventional cardiology.